FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1987 - N° 37

TITRE DE LA THESE

LES HEPATITES A LA CLOMETACINE

étude clinique, biologique et anatomopathologique

à partir de 272 observations

T H E S E

présentée le : 27 Mars 1987

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 27 Mars 1987

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

SATTONNET Christophe

né le 20 Juin 1960

à BESANCON (25)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545819_0002

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1987 - N°

TITRE DE LA THESE

LES HEPATITES A LA CLOMETACINE

étude clinique, biologique et anatomopathologique

à partir de 272 observations

T H E S E

présentée le : 27 Mars 1987

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 27 Mars 1987

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

SATTONNET Christophe

né le 20 Juin 1960

à BESANCON (25)

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

PERSONNEL ENSEIGNANT

Doyen : J.P. DIDIER

Assesseurs : R. PUTELAT
P. ZAHND
L. JEANNIN
M. DAVID

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

Anatomie	J.M. AUTISSIER
Anatomie Pathologique	B. MICHIELS Mlle E. JUSTRABO
Anesthésie et Réanimation Chirurgicale	B. CAILLARD R. WILKENING
Bactériologie-Virologie	A. KAZMIERCZAK
Biochimie	P. PADIEU J. DEDREUX G. MACK
Biophysique	J.L. PELLETIER
Biostatistiques et Informatique Médicale	Mme L. DUSSERRE
Cancérologie	J. GUERRIN
Cardiologie et Maladies Vasculaires	P. LOUIS
Chirurgie Générale	S. BRIET J.B. FAVRE
Chirurgie Orthopédique et Traumatologique	P. GRAMMONT
Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. DAVID
Chirurgie Vasculaire	R. BRENOT
Clinique Chirurgicale	H. VIARD
Clinique Obstétricale et Gynécologique	J. JAHIER
Dermatologie	D. LAMBERT
Endocrinologie et Maladies Métaboliques	J.M. BRUN
Epidémiologie Economie de la Santé et Prévention	A. GISSELMANN

./...

Gastro-entérologie	Cl. KLEPPING J. FAIVRE
Gynécologie et Obstétrique	J.P. FELDMAN
Hématologie	Mme P. CARLI
Histologie et Embryologie	P. ZAHND Mme C. CAREL-TURC
Immunologie	F. MARTIN
Maladies Infectieuses-Maladies Tropicales	H. PORTIER
Médecine Interne (Gériatrie)	J.F. BESANCENOT M. GAUDET
Médecine Légale	A. MARIN
Néphrologie	C. RIFLE J.M. CHALOPIN
Neuro-Chirurgie	A. THIERRY
Neurologie	R. DUMAS
O.R.L.	Ph. ROMANET
Parasitologie	P. CAMERLYNCK
Pathologie Chirurgicale	C. FERRY
Pathologie Médicale	R. PUTELAT
Pédiatrie	J.L. NIVELON
Pharmacologie (Clinique)	A. ESCOUSSE
Physiologie	J. KLEPPING M. FANTINO
Pneumologie	L. JEANNIN Ph. CAMUS
Psychiatrie d'Adultes	P. TRAPET
Radiologie	J.P. MABILLE M. WEILLER D. BINNERT
Radiothérapie	J.C. HORIOT
Rééducation Fonctionnelle	J.P. DIDIER
Rhumatologie	J. STRAUSS

./...

Sémiologie Chirurgicale	P. AUPECLE
Sémiologie Médicale	J.B. BOUHEY
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale	G. MALKA
Thérapeutique	P. HILLON

AGREGE LIBRE

Ophtalmologie	P.G. MOREAU

La Faculté de Médecine de DIJON déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

JURY DE LA THESE

Président : Professeur ESCOUSSE

Membres : Professeur MICHIELS

Professeur FAIVRE

Professeur BESANCENOT

./...

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant l'effigie d'HIPPOCRATE, en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail : je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés ; et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

A Monsieur le Professeur André ESCOUSSE,

qui nous fait l'honneur de présider cette thèse.

Il est à l'origine de ce travail.

Avec notre plus profonde reconnaissance pour ses précieux conseils et le souvenir que nous garderons de notre passage dans le Centre de Pharmacovigilance de Dijon

A notre Maître, Monsieur le Professeur Robert MICHIELS

qui nous fait l'honneur de juger ce travail.
En témoignage de notre grande reconnaissance pour son enseignement patient de l'anatomie pathologique
Son expérience et sa sagesse sont pour nous un exemple.

A Monsieur le Professeur Jean FAIVRE

qui nous fait l'honneur de siéger parmi les membres du Jury. Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour son riche enseignement de l'hépatogastroentérologie.

A Monsieur le Professeur Jules BESANCENOT

qui nous fait l'honneur de siéger parmi les membres du Jury.
Avec nos sincères remerciements et en souvenir du certificat d'études spéciales de pharmacologie clinique.

A Madame le Docteur Catherine SGRO

sans qui ce travail n'aurait pas été possible.
Qu'elle trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre considération, ainsi que l'assurance de toute notre sympathie.

A Madame le Docteur Françoise PIARD

pour son aide précieuse tout au long de nos études d'anatomie pathologique et tout particulièrement pour sa contribution à ce travail.
Qu'elle trouve ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

A Madame Nathalie DEBBAS

pour avoir patiemment mis en place le support informatique de ce travail.
Avec nos remerciements.

Nous tenons, en outre, à remercier :

- les centres français de pharmacovigilance, et en particulier le centre de pharmacovigilance de Dijon, qui nous ont permis de colliger ces nombreuses observations.

- les laboratoires d'anatomie pathologique, qui nous ont aimablement confié leurs préparations histologiques.

- le laboratoire Cassenne, et particulièrement Madame MUZARD, qui a complété notre recrutement et nous a apporté sa précieuse collaboration.

A ma famille,

et tout particulièrement.....

.....A Mes Parents, qui ont permis la naissance et l'aboutissement d'une vocation médicale.

A Anne et Emilie, pour leur présence et leur amour.

A mes Amis.

PLAN DE LA THESE

I - Introduction - But du Travail p. 2 - 3

II - Le Dupéran® (Clométacine) p. 4 - 9

III - Matériel et Méthodes (p. 10 - 28)

IV - Résultats de l'enquête générale (p.29-75)

V - Résultats de l'enquête anatomopathologique (p.76-103)

VI - Mécanismes physiopathologiques (p.104-106)

VII - Conclusions (p. 107 - 109)

VIII - Bibliographie (p.110 - 126)

---==oOo==---

C H A P I T R E N° I

I N T R O D U C T I O N

I N T R O D U C T I O N

La Clométacine (Dupéran*) est un antalgique efficace, largement diffusé en France (30 tonnes consommées en 1984). Or, depuis l'observation princeps de 1978 (179) soit 7 ans après la mise sur le marché pour la forme simple, 1 an pour la forme longue durée, de nombreux cas d'hépatites ont été mis en évidence par les Centres de Pharmacovigilance et le service de Pharmacovigilance du Laboratoire CASSENNE.

Ces hépatites posent un problème d'ordre quantitatif et qualitatif étant donné l'existence d'une toxicité aigüe, voir suraigüe ou chronique à potentialité cirrhogène (61,89).

Malgré la mise en garde du Dictionnaire Vidal, l'incidence globale de tels effets secondaires semble stable.

De nombreuses études ont permis d'établir un profil immunologique et anatomopathologique particulier à ces hépatites.

Grâce aux centres de Pharmacovigilance et au Laboratoire CASSENNE, nous avons pu recenser 272 observations à partir desquelles il nous a été possible d'effectuer une étude clinique, biologique, immunologique et anatomopathologique.

Le but de cette étude sera donc :

- d'évaluer les incidences des atteintes et l'imputabilité du Dupéran*

- de préciser les circonstances de survenue, le contexte clinique, biologique, immunologique et l'évolution de ces hépatites

- d'étudier particulièrement la responsabilité du Dupéran* dans les dossiers de décès

- de décrire les aspects anatomopathologiques de ces hépatites à partir des lames de ponction-biopsie de foie qui nous ont été transmises

- enfin, de tirer des conclusions pratiques quant à l'utilisation de cette molécule.

C H A P I T R E N° II

L A C L O M E T A C I N E

L A C L O M E T A C I N E

(Dupéran*)

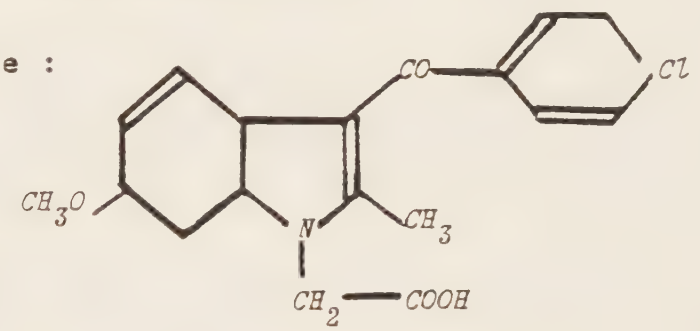
1 - LA CLOMETACINE (Dupéran*) (83,84), ou Acide (2 méthyl - 3 p chlorobenzoyle 6 - méthoxy indomyl - 1) Acétique est une molécule antalgique pure d'action uniquement périphérique, ne possédant aucune propriété anti pyrétique, anti-inflammatoire, et ne présentant aucun effet dépresseur végétatif ni phénomène d'accoutumance ou assuétude.

1.1 - Principe actif :

Acide (2 méthyl 3 p chlorobenzoyl 6 - méthoxy indomyl - 1) Acétique.

Poids moléculaire 357,8

1.2 - Formule :



La clométacine apparait donc comme un isomère chloré de l'indométacine (INDOCID*)

1.3 - Formes galéniques :

- Dupéran* simple dosé à 150 mg par comprimé de forme ronde, de couleur jaune - commercialisé en 1971 - stabilité 3 ans.

- Dupéran* longue durée dosé à 375 mg par comprimé de forme ronde, de couleur jaune - commercialisé en 1977 - stabilité 3 ans.

La posologie conseillée par le laboratoire est de 3 à 6 comprimés par jour (450 à 100 mg/j) pour le Dupéran* simple, et de 2 comprimés par jour pour le Dupéran* longue durée.

Son activité débute 15 à 30 minutes après l'ingestion et peut se prolonger durant 8 à 10 heures (pour le Dupéran* longue durée).

2 - Toxicité expérimentale :

- Aigüe : les DL 50 obtenus après ingestion s'élèvent à 4g/kg pour le rat et 4,1 g/kg pour la souris.

- Suraigüe : étudiées chez le rat et le lapin pendant 3 semaines, les doses administrées varient de 45 mg/kg à 150 mg/kg soit 3 à 10 fois la dose humaine maximale de 15 mg/kg et par jour.

Les autopsies pratiquées n'ont révélé aucune toxicité imputable au traitement.
Les rats traités à 150 mg/kg ont montré une courbe pondérale légèrement ralentie, phénomène non retrouvé chez le lapin.
Les constantes biologiques n'ont pas montré de modification significative.

- Chronique : pendant 3 mois, ont été administrées, par cas, des doses de 60 et 200 mg/kg et par jour.
  - aucune lésion anatomopathologique n'est apparue
  - aucune altération significative des paramètres biologiques n'a été relevée.

- Activité ulcérigène : aucune lésion ulcéreuse n'a été observée après ingestion de 100 et 200 mg/kg de clométacine chez le rat.

- Recherche d'effets secondaires : la clométacine n'a pas d'action sur la pression artérielle, le coeur et les fonctions respiratoires, pas plus que sur la fibre musculaire lisse.

La tolérance rénale est bonne.

- Tératologie
Etudiée chez la rate et la lapine gravide, l'administration de clométacine du 5ème au 12ème jour de grossesse n'a pas révélé de taux d'anomalies différents par rapport aux lots-témoins non traités.

3 - PHARMACOLOGIE (83 - 84 - 126)

3.1 - ABSORBTION :

Essentiellement jéjunale, elle est rapide et permet d'atteindre en 15 à 30 minutes un plateau sérique qui se maintient pendant 4 heures pour la forme normale et pendant 10 à 12 heures pour la forme à libération prolongée, possédant un noyau central gastrorésistant, retardant l'absorbtion jéjunale. Ainsi, les taux plasmatiques du Dupéran* longue durée sont-ils trois fois supérieurs à ceux du Dupéran* simple, à la dixième heure après l'ingestion.

3.2 - METABOLISME :

- urinaire : 80% de la clométacine sont éliminés à la vingt quatrième heure. L'excrétion urinaire est de 14 à 33%.

- le métabolisme fécal n'a pas fait l'objet de recherches. Il semble, cependant, qu'à la clométacine non absorbée par l'intestin s'ajoutent les produits d'un cycle entéro-hépatique

3.3 - DOSAGE :

- le dosage dans les liquides biologiques peut s'effectuer (7, 8, 84, Cassenne) par chromatégraphie gazeuse et capture d'électrons.
Après une prise orale de 300 mg de clométacine, la concentration sanguine maximale atteinte entre la deuxième et la quatrième heure varie de 2 à 8 mg/l.
La décroissance est ensuite régulière jusqu'à la dixième heure où l'on mesure encore 0,22 - 0,5 mg/l.

4 - TOXICITE CLINIQUE

4.1 - SURDOSAGE :

15 tentatives d'autolyse par absorbtion massive de clométacine ont été enregistrées jusqu'à ce jour, au centre Fernand WIDAL.

Les posologies ingérées variant de 1,5 à 9 grammes de clométacine seule ou en association avec d'autres drogues, il n'a été remarqué que 6 cas de manifestation toxique à type de vomissement (1 cas) ou d'insuffisance rénale à diurèse conservée, d'intensité modérée et transitoire (6 cas).

Un seul cas de décès par nécrose hépatique massive a été observé à la suite d'un surdosage à 1,5 g/j pendant 4 mois.

4.2 - EFFETS SECONDAIRES ET TOLERANCE (Lab. CASSENNE)

L'ensemble des expertises cliniques effectuées pour la Laboratoire CASSENNE a permis de relever, parmi 528 dosssiers :

- 18 cas de manifestations neurovégétatives mineures (3,4%)
- 16 cas de gastralgies (3%)
- 14 cas de somnolence (2,6%)
- 10 cas de vertiges (1,8%)
- 1 cas de vomissement (0,2%)
- 1 cas de céphalées (0,2%)
- 1 cas de purpura allergique (0,2%).

Quelques effets secondaires ont, en outre, été relevés à type :
- réactions hépatiques (ictères, hépatites, cirrhoses)
- réactions cutanées (prurit, urticaire)
- réactions hématologiques (thrombopérie, purpura)
- insuffisance rénale aigüe reversible avec un apport liquidien assurant une diurèse suffisante.

5 - INDICATIONS, CONTRE-INDICATIONS, PRECAUTIONS

5.1 - INDICATIONS : (dictionnaire VIDAL)

La clométacine est particulièrement indiquée pour toute douleur aigüe ou chronique comme :

- les douleurs rhumatismales (arthrose, arthrite, lombosciatique, névralgie cervicobrachiale)
- les douleurs traumatiques et post traumatiques (entorses, fractures, luxations)
- les douleurs neurologiques
- les douleurs de la sphère O.R.L.
- les douleurs dentaires

5.2 - CONTRE-INDICATIONS (dictionnaire VIDAL)

Aucun effet teratogène n'a été retrouvé expérimentalement, cependant, l'innocuité de l'administration de la clométacine au cours de la grossesse et pendant la période d'allaitement n'a pas été établie.

De même, les indications, la posologie et la sécurité de son emploi n'ont pas été définies chez l'enfant.

Le Dupéran* est contre-indiqué : (dictionnaire VIDAL)

- chez les malades allergiques à la clométacine et à l'indométacine.
- chez tout sujet présentant une ictère, les synptômes d'une hépatite agressive ou d'une cirrhose.

Il est en outre recommandé d'attendre 3 mois après la guérison d'une hépatite virale avant de débuter ou de reprendre un traitement par clométacine.

5.3 - PRECAUTIONS : (dictionnaire VIDAL)

- en cas d'utilisation à long terme, il est recommandé de respecter la posologie moyenne pour les douleurs chroniques et de procéder à une surveillance systématique biologique des fonctions hépatiques. Toute manifestation clinique ou biologique, de type hépatique ou à type d'hypersensibilité, impose l'arrêt du traitement par clométacine.
- les données recueillies au cours d'expertises cliniques ne montrent aucune interaction entre la clométacine et les anticoumariniques oraux ; cependant, les malades traités feront l'objet d'une surveillance classique.
- Il est nécessaire de surveiller la lithiémie du patient traité par clométacine, en raison d'un risque d'hyperlithiémie.

C H A P I T R E N° I I I

PATIENTS ET METHODES

PATIENTS ET METHODES

Ce travail a été réalisé à partir des éléments d'une enquête effectuée par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Dijon (à la demande du Ministère de la Santé) en collaboration avec le Laboratoire CASSENNE et intitulé "Hépatites au Dupéran*".

Le recrutement s'étale sur une période de 8 ans, de 1977 à 1985. 272 observations émanant des différents centres de pharmacovigilance français d'une part et du Laboratoire CASSENNE, d'autre part, ont ainsi pu être colligées et imputées selon la méthode de Begaud - Evreux - Jouglard, réactualisée en 1985 (11) et adaptée aux hépatites au Dupéran* (cf. annexe 1. méthode d'imputabilité).

32 d'entre-elles, mal documentées ou correspondant à des erreurs de diagnostic étiologique ont été écartées.

Parmi les 240 observations retenues, 119 ont fait l'objet d'une ponction biopsie hépatique pour lesquelles nous n'avons pu obtenir que 24 lames "blanches" en vue d'une interprétation histopathologique systématique.

1 - Les données générales de chaque observation ont été recensées sur une fiche type (cf. fiche 1) mentionnant, outre le signalement des patients, leur âge, sexe, poids, les renseignements suivant :

1.1 - Les antécédents susceptibles de modifier l'imputabilité de la clométacine dans le tableau clinique. Sont ainsi signalés : les antécédents toxiques (alcool, drogue), transfusionnels, auto-immuns, biliaires et allergiques.

1.2 - Le type de Dupéran* (normal ou longue durée), la dose journalière en mg, le délai d'apparition en jour et la dose totale en mg sont mentionnés, de même que la notion de prise antérieure et les éventuels effets secondaires entrainés par cette prise antérieure (ictère, augmentation des transaminases, éruption cutanée, thrombopénie).

1.3 - Les médicaments associés à risque hépatique dont la chronologie d'absorbtion et la sémiologie sont au minimum "plausibles" (cf. annexe I).
A noter que, le cas échéant, chaque médicament incriminé sera imputé séparément selon la méthode française d'imputabilité (11)

1.4 - La rubrique "types cliniques" comprend à la fois les motifs d'hospitalisation et les signes cliniques découverts à l'entrée du patient dans le service.

1.5 - La biologie, outre les examens standards comme la numération-formule sanguine avec comptage des polynucléaires éosinophiles, la thrombocythémie, l'albuminémie, le dosage des gamma globulines, des aminotransférases (ASAT, ALAT), des phosphatases alcalines, bilirubines totale et conjuguée, du taux de prothrombine (TP), de la gammaglutamyl-transpeptidase (GGT), fait une large place aux examens immunologiques en particulier le dosage des anticorps anti tissus (anti muscle lisse, anti nucléaire, anti mitochondrie, anti réticulum endoplasmique), complété du test de Coombs et des sérologies virales (IgM anti A, Ag Hbs, Ac anti Hbc, Ag anti Hbe, Ac anti Hbs, Ac anti Hbe et autres virus comme le cytomégalovirus, l'Ebstein-Barr virus, l'herpès virus), entrant pour leur part dans le diagnostic différentiel.

1.6 - A la rubrique "diagnostic différentiel" siègent les explorations radioéchographiques des voies biliaires (échographie, cholangiographie intraveineuse ou rétrograde, scanner).

1.7 - Les résultats de l'examen anatomopathologique, lorsqu'il a été effectué, sont rendus selon la classification précisée dans l'annexe 2 en indiquant la compatibilité ou non de l'aspect histologique avec le diagnostic d'hépatite au Dupéran*

1.8 - L'évolution de la maladie doit apparaître en clair à la fin de l'observation comme "inconnu", "favorable" (en précisant le délai et les conditions spontanément, l'arrêt du traitement et, ou sous traitement corticoïde par exemple), "chronique" (cirrhose par exemple) ou "décès" lié de manière formelle à l'hépatite.

2 - <u>Devant chaque observation nous avons donc systématiquement</u> :

2.1 Etabli l'imputabilité en double aveugle avec la collaboration du Laboratoire CASSENNE et du Centre de Pharmacovigilance de Dijon, à l'aide d'une grille d'imputabilité établie d'après la méthode française détaillée dans l'annexe 1.

./...

2.2 - Classé les observations en fonction du type anatomopathologique.

3 - Les données anatomopathologiques ont été établies d'une part grâce aux compte-rendus histologiques associés aux observations, d'autre part par les données de l'analyse systématique des 24 cas pour lesquels nous avons pu effectuer directement la lecture sur lames.

Les observations pour lesquelles il n'existe pas de ponction-biopsie hépatique ont été regroupées. Les renseignements présents dans la majorité des cas nous ont paru insuffisants pour les typer cliniquement ; elles représentent cependant un groupe témoin utile pour les comparaisons statistiques.

Les coupes histologiques sur paraffine ont été techniquées et colorées :
- par l'hématéine-éosine-safran de façon systématique afin d'étudier les lésions parenchymateuses, mésenchymateuses et l'infiltrat inflammatoire.

De plus, en cas de nécessité :
- par le trichrome de Masson pour l'étude de la fibrose ;
- par une imprégnation argentique pour l'étude de la trame réticulinique ;
- par la coloration de Perls pour la sidérose ;
- par la coloration de Hall pour la cholestase.

Les résultats de ces analyses anatomopathologiques ont été consignés sur la fiche N° 2 en détaillant les lésions suivantes :

3.1 - Analyse du mésenchyme :

3.1.1 - Espace porte

- fibrose portale : classée en 4 stades :
  - 0 : absente
  - 1 : modérée
  - 2 : avec remaniement de l'espace porte
  - 3 : dissécante avec extension lobulaire

- infiltrat inflammatoire portal : classé en 3 stades de 0 à 2 :
  - selon l'abondance
    - des lymphoplasmocytes
    - des polynucléaires éosinophiles
    - des histiocytes.

- néogénèse ou destruction des canaux biliaires.

3.1.2 - Lobule

- fibrose lobulaire classée en 0 à 2, et selon son type, "disséquante périportale en tractus", "stellaire disséquante intralobulaire", "septale portoportale", "septale portocentrale", "septale centrocentrale" ou "annulaire".

- infiltrat inflammatoire lobulaire (ou "images de de satellitose") classé de 0 à 2 selon l'intensité et la topographie prédominante : péricentrolobulaire ou lobulaire paraportal.

- espace de Disse avec hyperplasie des cellules de Küppfer cotés de 0 à 2.

- fibrose pariétale de la veine centrolobulaire cotée de 0 à 2.

• 3.1.3 - Jonction lobule-espace porte :

- extension de l'infiltrat inflammatoire à la lame bordante hépatocytaire, cotée de 0 à 2.

3.2 - Analyse du parenchyme

Les altérations hépatocytaires : clarification, ballonisation, Nécroses acidophiles (corps de Councilman) et autolytiques, noyaux glycogéniques, dégénérescence granulovacuolaire, présence de plasmodes, de stigmates de régénération micronodulaire ou orthoplasique, signes d'atteinte virale (noyaux sableux, hépatocytes en verre dépoli), corps de Mallory, seront différentiés selon leur topographie (péricentrolobulaire, lobulaire paraportal) et leur intensité (1 = ponctuée, 2 = parcellaire, 3 = submassif ou massif).

La surcharge est, elle aussi signalée, qu'il s'agisse :

- de stéatose (micro ou macrovacuolaire) dont l'intensité est cotée 1 (intéressant moins de 30% des hépatocytes, 2 (de 20 à 70% des hépatocytes)
- de cholestase intracellulaire ou intracanaliculaire
- de sidérose.

3.3 - Les conclusions sont détaillées dans l'annexe 1 et complétées, le cas échéant, de la mention "problèmes" comme lors de l'association de plusieurs médicaments hépatotoxiques ou la co-existence d'un éthylisme associé, voire même d'une positivité des Ac antimitochondries.

4 - L'exploitation des renseignements fournis par ces observations a été faite par le Centre de Pharmacovigilance de Dijon. Les données ont été informatisées et traitées grâce à un programme mis au point par Madame DEBBAS, attachée au service d'informatique médicalee de Dijon.

Les résultats ont été analysés statistiquement sur "TRIOMPHE" (Monsieur Ph. D'ATHIS - Dijon).

F I C H E N° 1

"FICHE DE RECUEIL DES HEPATITES AU DUPERAN*"

S I G N A L E M E N T

CODE : DATE :

NOM : PRENOM :

SEXE : AGE : POIDS :

A N T E C E D E N T S

- NEPHROLOGIQUES
- HEMATOLOGIQUES
- BILIAIRES
- ALLERGIQUES
- AUTOIMMUNS
- TRANSFUSIONNELS
- TOXIQUES
- AUTRES

D U P E R A N* N/LD

- DOSE JOURNALIERE :
- DELAI D'APPARITION :
- PRISE ANTERIEURE :
- EFFETS SECONDAIRES LORS DE P.A :

MEDICAMENTS ASSOCIES A RISQUE HEPATIQUE

-

-

-

C L I N I Q U E	B I O L O G I E
- Baisse de l'état général :	- lenco
	- éosino
- Ictère :	- plaquettes
- Prurit :	- albumine
- Douleur :	
- Fièvre :	
- Hépatomégalie :	- T G O
- Eruption :	- T G P
	- Ph. ALC
H I S T O	- Bili
- Non faite :	- T P
- Faite :	- G G T
IMMUNO VIRALE	AUTO AC
- Faite :	- COOMBS :
	- ACAN :
- Non faite ou inconnue :	- AC ML :
	- AC MITO :
	- AC REL :

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Biliaire :..... (mécanique :
  (autoimmun :
- Toxique :..... (alcool :
  (médicament :
- Autre :

E V O L U T I O N

- inconnue :
- favorable :
- chronique :
- décès lié à l'hépatite :

I M P U T A B I L I T E

C = S = I =

./...

F I C H E N ° 2

ANALYSE DES LESIONS HISTOLOGIQUES

NOM : PRENOM : N° CODE :
DOSE TOTALE : DELAI : N° OBSERV.:

		FIBROSE		
	Portal	Infiltrat Inflam-matoire	Lymphoplasmocytaire	
			P.N. Eosinophiles	
			Histiocytes	
		Canaux Biliaires	Néogénèse	
			Destruction	
		FIBROSE	Dissécante périportale en tractus	
			Stellaire dissécante inter-lobulaire	
			Septale porto-portale	
			Septale porto-centrale	
			Septale centrocentrale	
	LOBU-LAIRE		Annulaire	
		INFILTRAT Inflam-matoire "satel-litose"	Péricentrolobulaire	
			Lobulaire paraportal	
			Lame bordante	
		Esp.Disse	Hyperplase Küppfer	
	Veine centro lobu-laire	V.C.L.	Fibrose pariétale	
			Thrombose	
Jonction lobule espace porte			Infiltrat inflammatoire	

./...

		Noyaux glycogéniques	
		Dégénérescence gran.vac.	
		Clarification	
		Ballonisation	
	TYPE	Nécrose Acidophile - Councilman	
		Nécrose Autolytique	
		Cellules géantes	
		Régénération orthoplas.	
Lésions Hépatocytes		Régénération micronodulaire	
		Signes d'atteinte virale	
		Corps de Mallory	
	Topographie	Péricentrolobulaire	
		Lobulaire paraportal	
		Lame bordante hépatocytaire	
Hépatocyte Surcharge	Stéatose	Macrovacuolaire	
		Microvacuolaire	
	Cholestase	Intracellulaire	
		Intracanaliculaire	
	SIDEROSE		

Aspect Normal	
Hépatite Aigüe Bénigne	
Hépatite Aigüe Intense	
Hépatite Chronique Grade I	
- - - II	
- - - III	
- - - IVA	
- - - IVB	

Problèmes

A N N E X E N° 1

I M P U T A B I L I T E

ANNEXE N°1 - IMPUTABILITE

L'imputabilité intrinsèque (I) de la clométacine est le résultat de la conjonction des imputabilités chronologiques (C) et sémiologiques (S) dont les critères de choix sont détaillés ci-après.

1 - GRILLE D'IMPUTABILITE SEMIOLOGIQUE (S) :

La grille d'imputabilité sémiologique a été faite à partir de la méthode française réactualisée (6e Journées de Pharmacovigilance de Clermont-Ferrand - 1984).(11)

Etant donné l'absence d'examen complémentaire spécifique fiable d'une part et l'impossibilité d'exclure formellement certaines autres explications non médicamenteuses (en particulier virales ou autoimmunes), les critères sémiologiques ont été réduits à deux solutions S 1 ou S 2.

Les observations qui ne pouvaient justifier au moins de S 1 soit par absence de renseignements, soit par la présence évidente d'un autre diagnostic confirmé biologiquement ont été éliminées (sauf s'il s'agissait manifestement d'une poussée due au Dupéran* sur une hépatopathie ancienne d'autre étiologie, théoriquement stabilisée).

Les diagnostics éliminatoires (S 0) ont été :

- la cirrhose éthylique en évolution ou décompensation
- la cholestase extrahépatique
- l'hépatite autoimmune en poussée
- l'hépatite A ou B en cours
- les métastases hépatiques en évolution.

L'imputabilité S 2 repose sur l'élimination de la majorité des autres étiologies non médicamenteuses possibles en sachant qu'on ne peut jamais éliminer formellement une hépatite non A non B, une hépatite autoimmune au début surtout, si on n'a ni biopsie ni évolution.

Nous n'avons pas considéré la P.B.H. seule comme un examen spécifique fiable.

1.1 - Elimination d'une étiologie virale :

A récente : IgM anti A < 0 en dessous de 60 ans
B récente : AgHBS < 0
B ancienne : Anticorps anti HBC < 0
Au cours d'une hépatite chronique : l'hépatite ne pourra pas être imputable au Dupéran*. On pourra cependant imputer une poussée aigüe au Dupéran* sur hépatite virale chronique.
C Absence de transfusion récente ou massive ancienne.

1.2 - Elimination d'une étiologie mécanique :

Echographie, cholangiographie ou scanner en cas de syndrome rétentionnel marqué.

1.3 - Pas d'éthylisme connu ou absence de stigmates histologiques en cas de doute.

1.4 - Elimination d'autres étiologies suggérées par le contexte :

- pas de néoplasme connu en cours d'évolution ou histologie permettant d'éliminer la responsabilité de métastases dans la survenue syndrome.
- pas d'intervention chirurgicale récente ou de septicémie.
- pas de foie cardiaque décompensé
- pas d'hépatite autoimmune antérieure connue en cours.

1.5 - En cas d'hyperéosinophilie importante et non régressive, élimination d'une parasitose.

L'imputabilité S 1 repose sur les étiologies ci-dessus énumérées non recherchées ou possibles.
Essentiellement :
- Mécaniques : lithiase cholédocienne
- Toxiques : éthylisme
- Virales : en particulier marqueurs viraux de l'hépatite non recherchés.
hépatopathie primitive ou secondaire antérieure connue, même stabilisée.

2 - GRILLE D'IMPUTABILITE CHRONOLOGIQUE (C)

Critères chronologiques :

2.1 - Délai d'apparition des premiers signes objectifs d'atteinte hépatique :

- Dans l'état actuel de nos connaissances, il ne semble pas exister de "délai très suggestif".

- S'il s'agit d'un premier traitement par la Clométacine, un délai d'apparition inférieur à 5 jours entre l'administration et le premier résultat anormal des tests hépatiques sera considéré comme "incompatible" compte tenu de la probable physiopathologie de l'atteinte.

- Dans le cas d'un traitement antérieur par la Clométacine, tout délai d'apparition de l'anomalie des tests hépatiques devient "compatible".

2.2 - Evolution lors de l'arrêt de l'administration de la Clométacine :

2.2.1 - Evolution "suggestive" :

- dans le cas où l'élévation des transaminases est prédominante : l'arrêt de l'administration de la Clométacine est suivi d'une diminution du taux des transaminases supérieure à 20 % dans les 10 jours et/ou d'une diminution supérieure à 50 % dans les 30 jours, soit par rapport au taux constaté à l'arrêt, soit en cas d'ascension après l'arrêt par rapport au pic survenu dans les 10 jours suivant l'arrêt.

- dans le cas où l'élévation des phosphatases alcalines est prédominante, le taux de celles-ci diminue d'au-moins 20 % dans les deux mois suivant l'arrêt du Dupéran*.

2.2.2 - Evolution "non suggestive" :

- lorsque les conditions précédentes ne sont pas remplies en ce qui concerne les transaminases et/ou les phosphatases alcalines.
- en cas de rechute après une nette régression.
- en cas de régression nette malgré la poursuite du traitement.

2.2.3 - Evolution "non concluante" :

- en cas de régression sous traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseur.
- en cas de recul insuffisant pour affirmer la régression ou l'absence de régression.
- aucun renseignement (pas de 2e bilan).

2.3 - La réadministration :

- Elle est positive si, quelle que soit la dose réadministrée et/ou la durée de la réadministration celle-ci entraine :
  . après normalisation des transaminases (taux < à la limite supérieure de la normale) une élévation de celles-ci à un taux > 2 N et/ou une bilirubinémie > 30 umoles/litre.
  . si le taux des transaminases était encore supérieur à la normale, une élévation des transaminases > 20 % du taux mesuré avant la réintroduction sans être jamais inférieur à 1 fois N.

- Elle est négative si la réintroduction de la Clométacine dans les mêmes conditions que celles qui avaient entraîné l'accident initial n'entraîne aucune anomalie des tests hépatiques.

3 - GRILLE D'IMPUTABILITE INTRINSEQUE :

Les critères d'imputabilité sémiologique et chronologique sont conjugués pour obtenir "l'imputabilité intrinsèque" (11) dont les valeurs apparaissent dans le tableau ci-dessous :

	S 0	S 1	S 2	S 3
C 0	I 0	I 0	I 0	I 0
C 1	I 0	I 1	I 1	I 2
C 2	I 1	I 1	I 2	I 3
C 3	I 2	I 3	I 3	I 4

Seules, les possibilités cerclées de noir étant prises en compte pour notre étude.

Au total et en termes clairs, l'imputabilité sera qualifiée de "douteuse" pour I 1, "plausible" pour I 2 et "vraisemblable" pour I 3.

A N N E X E N° 2

METHODE DE CLASSIFICATION DES HEPATITES

./...

1 - METHODE DE CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE DES HEPATITES AU DUPERAN*

Sur les 239 cas répertoriés, 118 ont bénéficié d'une ponction-biopsie hépatique dont il nous a été possible de connaître le compte-rendu histologique.

Parmi ces 118 cas, nous n'avons pu obtenir que 24 lames nous permettant d'effectuer une relecture en double sur les mêmes bases techniques (unicité de la coloration en particulier).

Chaque dossier a été analysé en vue d'obtenir le maximum de critères permettant un classement dans l'un des 8 groupes suivants (classification du Professeur E. MARTIN - Réf. 102).

1 - Aspect normal ou subnormal..... N
2 - Hépatite aigüe bénigne..... H A B
3 - Hépatite aigüe massive ou submassive..... H A M
4 - Hépatite chronique persistante..... H C I
5 - Hépatite chronique modérément active..... H C II
6 - Hépatite chronique active..... H C III
7 - Cirrhose hépatique en activité..... H C IVa
8 - Cirrhose hépatique stabilisée..... H C IVb

2 - CRITERES DE CLASSEMENT DES HEPATITES AIGUES :

2.1 - Hépatites aigües bénignes (H A B) :

- Lésions parenchymateuses :

très polymorphes associant ballonisation, clarification et nécrose avec corps de Councilman de topographie ponctuée, parcellaire, rarement confluente, mal systématisée et à prédominance centrolobulaire.
Les aspects cohabitent avec des images de régénération sous forme de petits hépatocytes éosinophiles présentant parfois des figures d'amitoses.
Il peut s'y ajouter une discrète surcharge biliaire.

- Lésions mésenchymateuses :

Infiltrat lymphomonocytaire prédominant, peu dense, disséminé au lobule et à l'espace porte. Absence de fibrose - Prolifération küppférienne possible autour des foyers de nécrose. Congestion modérée des sinusoïdes.

2.2 - Hépatites aigües submassives, massives (H A M) :

- Lésions parenchymateuses :

Lésions homogènes et diffuses avec nécrose hépatocytaire massive en vastes aires non systématisées présentant parfois quelques zones lobulaires (paraportales ou péricentrolobulaires) et atteignant plusieurs lobules. Lorsque ces lésions touchent au moins 60 % des hépatocytes, on parle "d'hépatites fulminantes". Les images de régénération sont en général faibles, mais peuvent être massives surtout vers les 10-20 premiers jours.

- Lésions du mésenchyme :

Infiltrat inflammatoire important, polymorphe, ubiquitaire riche en plasmocytes et polynucléaires neutrophiles, parfois éosinophiles. Les espaces porte sont relativement préservée.
Il peut s'y associer des images d'endophlébite centrolobulaire. Les sinusoïdes sont très congestifs avec turgescence endothéliale. Il existe une prolifération de cellules de Küpffer, bourrées de pigments et de débris cellulaires phagocytés.

3 - CRITERES DE CLASSEMENT DES HEPATITES CHRONIQUES :

La classification utilisée est celle du Professeur E. MARTIN

3.1 - Hépatites chroniques persistantes (H C type I) :

- Espaces porte (E. P.) :
élargis, modérément inflammatoires. Quelques E.P. sont normaux.

- Lame bordante hépatocytaire (L.B.H.) :
intacte. Pas de nécrose parcellaire

- Parenchyme lobulaire (L.O.B.) :
intact ou avec de très discrets signes de cytolyse et d'inflammation intersticielle.

3.2 - Hépatites chroniques modérément actives (H C type III) :

- Espaces porte (E.P.) :
élargis ou étoilés, riches en éléments inflammatoires.

- Lame bordante hépatocytaire (L.B.H.) :
  très dissociée avec nombreux foyers de nécrose parcellaire.

- Parenchyme lobulaire (L.O.B.) :
  très inflammatoires ou porteurs de signes de cytolyse. Présence éventuelle de fibrose en pont intralobulaire.

3.4 - H C type IV - cirrhose constituée avec fibrose annulaire portale, septale et intralobulaire avec désorganisation régénérative du parenchyme de degrés variés d'activité :
- IV a :
  cirrhose active avec inflammation et nécrose parcellaire.
- IV b :
  cirrhose stabilisé sans inflammation ni nécrose.

4 - CRITERES HISTOLOGIQUES EN FAVEUR D'UNE ORIGINE TOXIQUE

- Clarification et ballonisation hépatocytaire importante, volontiers disposée en plages mal limitées, correspondant à une dilatation du R.E.L. stimulé par le médicament.
- Topographie lésionnelle péricentrolobulaire prédominante.
- Infiltrat plasmocytaire et à polynucléaires éosinophiles, voire même granulomateux, discordant avec l'intensité de la nécrose.
- Possibles lésions de dégénérescence vacuolaire ou aplatissement de l'épithélium des canaux biliaires.
- Présence d'hépatocytes géants multinucléés ?

C H A P I T R E N ° I V

RESULTATS DE L'ENQUETE GENERALE

- R E S U L T A T S -

1 - CLASSIFICATION : Consommation - Incidence

- Consommation - Incidence
- Classement par imputabilité
- Classement par type histologique
- Age - Sexe

2 - DUPERAN :

- Doses moyennes quotidiennes
- Doses moyennes totales
- Délais d'apparition

3 - MEDICAMENTS ASSOCIES

4 - INDICATIONS - ANTECEDENTS ET PATHOLOGIES ASSOCIEES - SIGNES CLINIQUES

5 - EXAMENS BIOLOGIQUES

6 - EVOLUTION

7 - ETUDES DES OBSERVATIONS POUR LESQUELLES L'IMPUTABILITE EST I 3 (C3 ou C3 S1)

8 - ANALYSE DES DECES

R E S U L T A T S

1 - CLASSIFICATION : CONSOMMATION - INCIDENCE

L'étude s'étend sur une période de 8 ans de 1977 à 1984.

Nous avons reçu 272 observations. 32 d'entre elles, mal documentées ou correspondant à des erreurs diagnostiques quant à l'étiologie (cf. annexe grille imputabilité sémiologique), ont été écartées de l'enquête.

1.1 - Nombre - Origine :

239 observations ont été retenues :

- 192 proviennent du Laboratoire CASSENNE
- 88 proviennent des Centre de Pharmacovigilance

- 41 observations étaient communes aux deux provenances
- 28 observations avaient été publiées.

1.2 - La répartition des observations par année s'établit comme suit (décès entre parenthèses) :

- 1977 : 4 (1)
- 1978 : 2 (0)
- 1979 : 21 (5)
- 1980 : 30 (4)
- 1981 : 58 (6)
- 1982 : 46 (4)
- 1983 : 51 (4)
- 1984 : 27 (3)

1.3 - Fréquence apparente :

1.3.1 - Consommation du Dupéran*

La consommation totale du Dupéran* est relativement constante (de 28,3 tonnes en 1978 à 30 tonnes en 1984).

En revanche, on observe une variation relative de l'une et l'autre forme, puisque le Dupéran* Comprimés (D c) passe de 15,5 tonnes en 1978 à 7,06 tonnes en 1984 et le Dupéran* Retard (D r) de 12 tonnes en 1976 à 22,9 tonnes en 1984.

Si l'on se réfère au chiffre de consommation majeure quotidienne, on passe donc :

- de 892 500 mois de traitement à 499 500 (Dupéran* Comprimés)
- de 617 200 mois de traitement à 1 220 800 (Dupéran* Retard)

TABLEAU 1

INCIDENCE DES HEPATITES TOTALES ET D'IMPUTABILITE I 2 + I 3

ANNEE	NOMBRE		CONSOMMATION 10^{-6} mois de traitement		TOTAL	INCIDENCE mois de traitement
	INCIDENCE TOTALE	I 2 + I 3	COMPRIMES	LONGUE DUREE		I 2 + I 3
1977	4	4	0,8925	0,6172	1,5097	1/ 385 000
1978	2	1	0,9227	1,0212	1,94	1/2 000 000
1979	21	12	0,7671	1,0533	1,8204	1/ 156 000
1980	30	16	0,7715	1,2133	1,9848	1/ 127 000
1981	58	26	0,676	1,3545	2,0305	1/ 76 000
1982	46	30	0,6029	1,3335	1,9364	1/ 65 000
1983	51	23	0,5124	1,1927	1,705	1/ 75 200
1984	27	18	0,4992	1,2208	1,720	1/ 97 000
TOTAL CUMULE	239	130	5,6443	9,0065	14,650	
MOYENNE/AN	29,9	16,25	0,71	1,13	1,83	1/ 115 000

Incidence moyenne/mois de traitement I 2 + I 3 (de 1980 à 1984) = 1 cas/89 000

.../.

TABLEAU 2 ANALYSE DE L'IMPUTABILITE DES DECES

IMPUTABILITE	NOMBRE	TYPE HISTOLOGIQUE			DELAI MOYEN	INCIDENCE MOIS DE TRAITEMENT POUR UN CAS	
		HAM	HC	C			
I 1 (C1 S2)	6	5/6	0/6	0/6	7/7 18 mois	714.10^{3}	1140.10^{3}
I 2 (C2 S2)	4	1/4	3/4	0/4	3/4 16 mois		
I 3 (C3 S2 C3 S1)	6	1/6	2/6	3/6	6/6 0,5 mois		

./...

1.3.2 - Incidence apparente des cas : (tableau 1)

- Très faible en 1977 - 1978, elle s'élève en 1980 - 1981 (cas antérieurs recyclés) pour se stabiliser en 1982 - 1983 et s'abaisser en 1984.

- Elle s'élève, sur l'ensemble des traitements, toutes imputabilités confondues, à :

1 CAS POUR 60 000 MOIS DE TRAITEMENT

- et sur les cinq dernières années seulement (calcul sur l'imputabilité I 2 + I 3) à :

1 CAS POUR 85 000 MOIS DE TRAITEMENT

1.3.3 - Incidence de la mortalité : (tableau II)

L'analyse des cas de décès pose un problème dans la mesure où, sur 27 décès, on note :
- 17 hépatites I 1
- 10 hépatites I 2 + I 3.

Toutefois, les cas d'imputabilité douteuse (I 1) peuvent être définis en deux groupes :
- cas I 1 = C1 S1 pour lesquels l'informativité du dossier ne permet pas de prendre fermement position
- cas I 1 = C1 S2 dans lesquels la faible imputabilité chronologique est due au décès par hépatite fulminante.

L'imputabilité des décès calculée sur les années 1979* 1984 est :

pour	I1 (C1 S2) + I2 + I3	= 1 cas/	714 000 mois de traitement
et pour	I2 + I3	= 1 cas/ 1	140 000 mois de traitement

La mortalité des hépatites est donc de 7,5 %.

* 1979 est la date de survenue du premier dossier imputé.

1.4 - Répartition des dossiers en fonction de l'imputabilité

Les hépatites ont reçu une imputabilité d'après la méthode française de pharmacovigilance.

I 1 = 108 (C1 S1 = 31
(C2 S1 = 46
(C1 S2 = 31

I 2 = 100

I 3 = 31

1.5 - Répartition des observations en fonction du type histologique

Le type histologique a été évalué 117 fois sur 239, soit près d'une fois sur 2.

TYPE HISTOLOGIQUES

Nombre total : 239 observations

		X/239	X/117
- Données manquantes	6		
- Non faites	115	51%	
- Aspect normal	1		
- Hépatites aigües bénignes	14	5%	11%
- Hépatites aigües massives	10	4%	8%
- Hépatites chroniques I	14	5%	11%
- Hépatites chroniques II	33		
- Hépatites chroniques III	32	27%	55%
- Cirrhose IVa	6		
- Cirrhose IVb	8	5%	11%

Les hépatites aigües massives représentent 4% du total des cas et 11% des hépatites biopsiées. Les hépatites chroniques agressives représentent 27% du total des cas et 55% des hépatites biopsiées.

1.6 - Répartition des observations en fonction du type histologique et de l'imputabilité

Elle montre que les hépatites biopsiées ont une plus forte imputabilité que les non biopsiées et que les hépatites chroniques ont une plus forte imputabilité que les hépatites aigües.

./...

1.7 - Répartition des observations en fonction de l'âge et du sexe

214 femmes soit 89,54%
25 hommes soit 10,46%

Age :

- l'âge des femmes est connu 204 fois
  la moyenne est de 72,52 13,8 ans

- l'âge des hommes est connu 24 fois
  la moyenne est de 68,75 8,9 ans

La comparaison statistique des 2 groupes montre que le groupe des femmes est significativement plus âgé que le groupe des hommes.

1.8 - Etude de la répartition des âges en fonction du type histologique

En ce qui concerne cette étude, il n'y a pas eu de distinction de sexe car le groupe des hommes était trop peu important.

La comparaison des moyennes d'âge selon les types histologiques a été faite par analyse de variance.

Elle montre que l'âge des malades n'intervient pas dans le type histologique de la maladie hépatique

REPARTITION DES OBSERVATIONS EN FONCTION DU TYPE HISTOLOGIQUE ET DE L'IMPUTABILITE

Imputabilité / Données Histologiques	TOTAL	I 1	I 2	I 3
Manquantes	6	4	1	1
Non faite	115	51	55	9
Normale	1	1	0	0
H A Bénigne	14	7	6	1
H A Massive	10	9	0	1
H C I	14	3	7	4
H C II	33	15	13	5
H C III	32	7	17	8
H C IVa	6	3	2	1
H C IVb	8	7	0	1
	239	107	101	31

./...

2 - DUPERAN* :

Nous avons étudié la responsabilité qualitative du Dupéran* dans la survenue des hépatites (critères I).

Nous avons étudié quantitativement cette responsabilité par l'étude des doses moyennes quotidiennes et des doses totales et par l'étude des délais d'apparition.

La dose moyenne quotidienne globale ou par forme n'a pu être rapportée au poids étant donné l'absence trop fréquente de ce critère.

2.1 - Doses moyennes quotidiennes en mg :

Elle est de 511 mg - 215 mg (soit 2 à 4 cp de Dupéran* normal et 1 à 2 cp de Dupéran* longue durée), toutes formes confondues.

Cette dose moyenne quotidienne a été calculée et rapportée au type histologique :

Type histologique	Effectif	Moyenne	Ecart - type
Données manquantes	29	512,93	± 208,16
Non fait	93	524,73	± 229,67
Normal	1	325	0
H A B	7	585,71	± 267,2
H A M	2	550	0
H C I	3	483,3	± 288,67
H C II	14	566	± 128,45
H C III	14	416	± 191,3
Cirrhose IVa	3	450	± 150
Cirrhose IVb	1	150	0

./...

L'analyse statistique montre que le type histologique ne dépend pas de la dose moyenne quotidienne.

Les doses moyennes quotidiennes ont été calculées en fonction de la forme du Dupéran*

FORME	EFFECTIF	MOYENNE	ECART-TYPE
Normal	87	431,03	217,97
Longue durée	91	598,90	165,53

L'étude statistique montre que les doses moyennes quotidiennes en fonction de la forme ne sont pas significativement différentes.

La dose moyenne quotidienne globale ou par forme n'a pu être rapportée au poids étant donné l'absence trop fréquente de ce critère.

Ces doses ne sont pas différentes de celles préconisées par le fabriquant (jusqu'à 900 mg/j Dupéran* Comprimés et 650 mg/j Dupéran* Retard).

2.2 - Dose totale avant l'apparition de l'hépatite en grammes :

La dose moyenne totale calculée sur 168 observations est de 274 g 333.

La dose moyenne totale calculée sur le même nombre d'observations en fonction de la forme est :

Dupéran* normal 233,05 253 g

Dupéran* longue durée 313,07 391,41 g

Statistiquement, les différences ne sont pas significatives.

La dose totale ingérée a été étudiée en fonction des types histologiques :

- Dose totale en fonction du type histologique -

Type histologique	Effectif	Moyenne	Ecart - type
Données manquantes	3	246	± 130,02
Non fait	84	229,77	± 272,46
Normal	1	237,25	0
H A B	10	94,02	± 84,35
H A M	5	207,45	± 285,69
H C I	8	294,75	± 318,93
H C II	24	343,48	± 262,39
H C III	25	402,13	± 562,21
H C IVa	4	383,06	± 271,22
H C IVb	4	418,61	± 472,34
TOTAL	168	274,49	± 333,41

Ces résultats montrent qu'à l'intérieur d'un même groupe, les doses totales sont extrêmement variables.

Bien qu'apparemment il existe une différence entre dose totale des hépatites aigües bénignes et massives, cette différence n'est pas significative.

Afin de pouvoir conclure sur les doses en fonction du type histologique, les différents types ont été groupés comme suit :

./...

- Dose totale en grammes -
(les observations)

HISTOLOGIE	EFFECTIF	MOYENNE	ECART TYPE	DIFFERENCE SIGNIFICATIVE
1) Non faite ou inconnue	88	88	± 230,41	← ←
2) H. aigues et massives	15	131,83	± 176,13	← ←
3) H. chroniques I	8	294,75	± 318,93	
4) H. chroniques II et III	49	373,40	± 438,07	← ←
5) Cirrhoses	8	400,83	± 357,08	

La comparaison des distributions montre que les doses diffèrent significativement selon le type histologique. Les différences les plus marquées se situent entre les hépatites aigües et les hépatites chroniques agressives.

En conclusion :

Le type histologique de l'hépatite semble lié à la dose totale ingérée. Plus cette dose est importante, plus l'hépatite semble chronique et agressive.

2.3 - Délais d'apparition :

Le délai d'apparition moyen est de 605 jours, soit environ 20 mois (mini 5 jours - maxi 10 ans).

Le délai d'apparition calculé en fonction du type histologique montre que les délais sont extrêmement variables. La chronicité et l'agressivité augmentent avec le délai d'apparition : celui des hépatites aigües bénignes est de 7,7 mois (bien inférieur à tous les autres types). L'étude statistique par analyse de variance montre que les différences sont surtout significatives entre hépatites aigües bénignes et toues les hépatites chroniques.

./...

La différence n'est pas significative en hépatites aigües bénignes et hépatites aigües massives.

DELAI D'APPARITION EN FONCTION

DU TYPE HISTOLOGIQUE EN JOURS

HISTOLOGIE	EFFECTIF	MOYENNE	ECART TYPE	DIFFERENCE SIGNIFICATIVE
Données manquantes	3	546,66	± 317,54	
Non fait	104	517,01	± 628,19	
Normal	1	730	± 0	
H. aiguës bénignes	13	296,23	± 358,68	
H. aiguës massives	10	562	± 607,20	
H. chroniques I	11	547,27	± 416,03	
H. chroniques II	30	665,56	± 496,33	
H. chroniques III	30	802,66	± 864,67	
Cirrhoses IVa	6	932,5	± 763,27	
Cirrhoses IVb	7	1 279,42	± 1 221,36	
TOTAL	215	605,71	± 667,55	

CONCLUSION :

Les hépatites au Dupéran* semblent manifestement dose et délai dépendantes : la chronicité et l'agressivité de ces hépatites augmentent avec la dose totale ingérée et le délai d'apparition (la dose moyenne quotidienne n'étant pas différente selon les formes histologiques).

./...

3 - MEDICAMENTS ASSOCIES :

97 fois des médicaments associés au Dupéran* ont reçu la même imputabilité (cf. liste des médicaments associés par nom de spécialité ci-dessous).

Les principaux médicaments retrouvés sont les A.I.N.S. en raison du type d'indication (toujours rhumatismale) et de l'ALDOMET en raison de l'âge des patients (augmentation de la fréquence des maladies cardiovasculaires).

- liste des médicaments associés par nom de spécialité -

- ADALGUR	1
- ALDOMET	16
- ARTHROCINE	3
- BRUFEN	2
- CARDIORYTHMINE	2
- CEPORINE	1
- CORDARONE	8
- DEPAKINE	1
- DIANTALVIC	1
- DISTILBENE	1
- EFFERALGAN	1
- FELDENE	5
- FLUDEX	2
- FONLIPOL	1
- GLIFANAN	5
- INDOCID	6
- LEXOMIL	1
- LIPANTHYL	6
- NAPROXENE	2
- NORLUTEN	1
- NOZINAN	3
- PAPAVERINE	1
- PEXID	1
- PILULES DUPUIS	1
- PLAQUENIL	1
- PROFENID	4
- RANGASIL	2
- SURGAM	1
- SURVECTOR	1
- TAGAMET	1
- TICLID	1
- TILDIEM	1
- TROMEXANE	1
- VEGANINE	1
- VIBRAMYCINE	1
- VOLTARENE	8
- AUTRES	3 = inconnus : 2 Pilules DUPUIS : 1

MEDICAMENTS ASSOCIES DE MEME IMPUTABILITE QUE LE DUPERAN

83 observations - 97 médicaments associés

NOM DES MEDICAMENTS ASSOCIES	NBRE DE FOIS/97	POURCENTAGE	SOUS GROUPE A.I.N.S.	
A.I.N.S.	28/97	28,8 %		
VOLTARENE	8/97	8,2 %	8/28	28,5 %
INDOCID	6/97	6,1 %	6/28	21,4 %
FELDENE	5/97	5,1 %	5/28	17,8 %
PROFENID	4/97	4,1 %	4/28	14,2 %
ARTHROCINE	3/97	3 %	3/28	10,7 %
BRUFEN	2/97	2 %	2/28	7 %
RANGASIL	2/97	2 %	2/28	7
SURGAM	2/97	2 %	2/28	7 %
ALDOMET	16/97	16,4 %		
CORDARONE	8/97	8,2 %		
LIPANTHYL	6/97	6,1 %		
GLIFANAN	5/97	5,1 %		
NOZINAN	4/97	4,1 %		

4 - INDICATIONS - ANTECEDENTS ET PATHOLOGIES ASSOCIEES - SIGNES CLINIQUES :

4.1 - INDICATIONS :

Les indications du Dupéran* impliqué dans les cas d'hépatite recensées ont fait l'objet d'une comparaison avec les indications (recueillies par sondage auprès des prescripteurs) au cours de la prescription habituelle du produit dans ses deux formes.

Pour ce faire, nous nous sommes intéressés aux trois années (1982 - 1983 - 1984) pour lesquelles il existe une enquête PANEL dans DOREMA Médicaments. La correspondance entre le libellé des indications de l'étude PANEL et les indications indiquées dans notre série d'hépatite a été ajustée minutieusement, en accord avec le Laboratoire CASSENNE.

L'intitulé des termes autant que leur recoupement laisse planer l'incertitude sémantique habituelle dont nous sommes bien conscients (cette correspondance est rapportée en annexe 1).

Le pourcentage des indications dans les deux études a été calculé pour l'ensemble des trois années, le petit nombre de cas dans notre étude ne permettant pas d'obtenir des résultats significatifs par année. Les indications ont été, comme dans l'étude DOREMA, distinguées selon la forme (longue durée ou normale du Dupéran*).

Le PANEL de DOREMA se base sur 2 149 prescriptions du Dupéran* normal et 3 291 prescriptions du Dupéran* longue durée (pendant 3 ans).

Le nombre de cas d'hépatites pour lequel l'indication est connue est plus faible que le nombre d'hépatites recensées (124) :
a - parce que l'indication elle-même est inconnue (7 fois)
b - parce que la forme du Dupéran* est inconnue (21 fois)
Le nombre d'observations d'hépatite sur lequel se base notre étude est donc de 100 cas :
58 cas Dupéran* longue durée
42 cas Dupéran* normal

L'étude des deux recrutements permet de constater une nette prédominance des indications de longue durée par atteinte chronique (arthrose, rhumatisme, prothèses) qu'il s'agisse du Dupéran* normal ou longue durée :
a) Dans les prescriptions habituelles, dépassant donc le but antalgique : 45% Dupéran* normal
52% Dupéran* longue durée
b) Dans les hépatites à fortiori, on retrouve cette prédominance encore exagérée :
73% Dupéran* normal
77% Dupéran* longue durée.

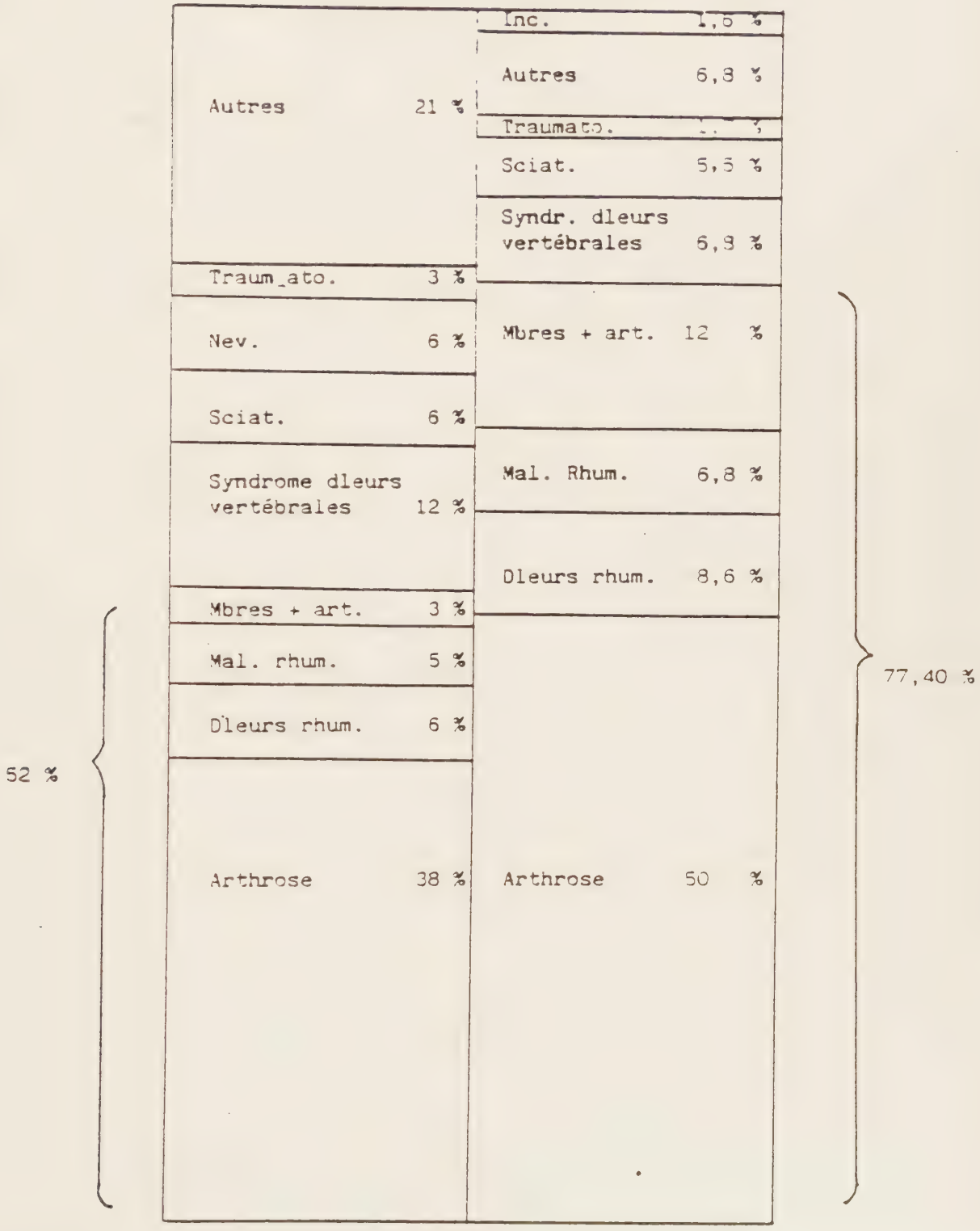
./...

ANNEXE N° 1 DES INDICATIONS

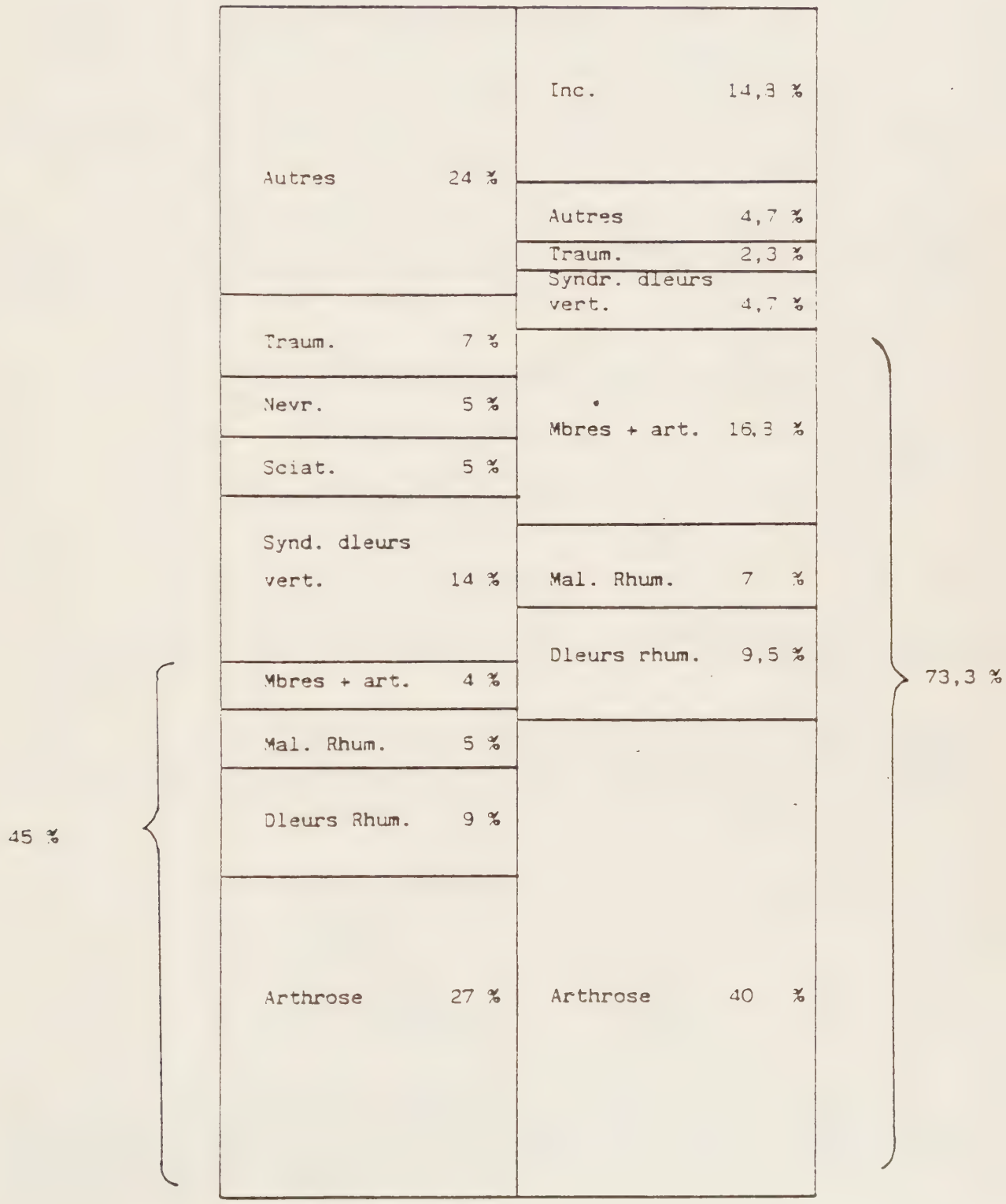
NOM GENERIQUE	CORRESPONDANCE - EQUIVALENCES DOREMA
Arthrose	Maladies arthrosiques
	Coxarthrose
	Gonarthrose
Douleurs Rhumatismales	Rhumatismes abarticulaires
	P A S H
	Maladies des insertions tendineuses
	Syndrome de la coiffe
	Tendinites
	Blocages
	Capsulites
	Rhumatismes
	Myalgies
	Périarthrite
	Syndrome de fibroses musculaires
Maladies Rhumatismales	Arthrites infectées
	Polyarthrite chronique évolutive
	Spondylarthrite ankylosante
	Périarthrite noueuse
Membres et Articulations	Paralysies transitoires des membres
	Crampes
	Arthralgies non étiquetées
	Anomalies de la motricité
	Boiteries
	Gonalgies
	Prothèses hanche - genou
	Nécrose hanche
	Arthropathies ?
Syndrome de douleurs vertébrales	Lombalgies
	Lumbagos
	Cervicalgies
	Dorsalgies
	Douleurs rachidiennes
Sciatiques	Sciatiques vraies
Autre névralgies et névrites	Canal carpien
	Algies dentaires
	Névralgies faciales
Traumato	Fractures col et autres
	Entorses
	Colonne Vertébrale
	Séquelles fractures ?

Autres	: Maladie PAGET
	: Chondrocalcinose
	: Ostéoporose
	: Douleurs abdominales
	: Douleurs thoraciques
	: Migraines

COMPARAISON DES INDICATIONS DE PRESCRIPTION DE DUPERAN LONGUE DUREE EN 1982 - 1983 - 1984



COMPARAISON DES INDICATIONS DE PRESCRIPTION DE DUPERAN NORMAL en 1982 - 1983 - 1984



Bien que cette prédominance ne puisse faire l'objet d'une appréciation statistique, elle apparaît clairement sur nos histogrammes.

Au vu de cette appréciation, on peut penser que les indications de la prescription du Dupéran* ont dévié de celles d'un antalgique pur à celles d'un anti-inflammatoire vrai et est représentative d'une attitude thérapeutique répandue.

Ceci explique, en outre, que tous les examens biologiques spécifiques de l'inflammation ou de l'auto-immunité que nous avons observé soient en grande partie biaisés.

Il nous semble que dans les cas d'hépatite recensés, cette déviation vers une utilisation chronique est encore plus prononcée, indiquant un recrutement différent de la population (traitement de longue durée).

4.2 - ANTECEDENTS ET OU PATHOLOGIES ASSOCIEES :

4.2.1 - D'origine hépatique : 33 cas sur 239, soit 14%

- étiologie inconnue : 14/33
- virale A probable : 3/33
- éthylique : 2/33
- virales B anciennes : 11/33

Cinq observations ne présentaient qu'un anticorps Anti HBS + donc étaient probablement des hépatites B guéries.

Six observations présentaient une positivité de l'anticorps Anti HBC. Dans ces cas, la P.B.H. a été pratiquée 5 fois sur 6 au moment de l'hépatite imputée au Dupéran*. Dans les cinq cas, il s'agissait d'hépatites chroniques.

4.2.2 - Autres antécédents ou maladies associées :

- biliaires : 29/239
- autoimmunes : 17/239
- allergiques : 17/239
- néphrologiques : 7/239
- transfusionnels : 6/239

En ce qui concerne les maladies néphrologiques associées, insuffisances rénales en particulier, il est impossible de dire si elles pré-existaient ou non au traitement sauf dans un cas au moins où la réinduction a été positive également pour l'atteinte rénale.

A ce titre, il aurait été souhaitable de pouvoir disposer de ponction-biopsies rénales associées aux ponctions-biopsies hépatiques, de tels éléments étant de nature à augmenter l'imputabilité du Dupéran*

4.3 - SIGNE CLINIQUES :

Nous avons choisi d'apprécier les signes cliniques suivants :

- Atteinte de l'état général
- Ictère
- Prurit
- Hépatomégalie
- Douleurs liées à l'hépatite

Chacun des signes a été coté de 0 à 2 :

- 0 : absent ou inconnu
- 1 : intensité moyenne
- 2 : intensité forte

L'atteinte de l'état général comprenait l'association de : asthénie, anorexie ; l'amaigrissement supérieur à 5 kg était considéré comme une atteinte grave de l'état général.

4.4 - COMMENTAIRES :

Le calcul de l'incidence : montre que l'ictère et les signes d'atteinte générale sont constants.
Le prurit est présent dans 1/4 des cas.

Le calcul de la prévalence : montre que ces signes quand ils sont signalés sont importants essentiellement pour l'ictère et l'atteinte de l'état général.

L'étude de l'atteinte grave de l'état général : montre que l'amaigrissement est plus important dans les hépatites chroniques agressives.

EN CONCLUSION :

Cliniquement, ces hépatites sont ictériques, fébriles souvent prurigineuses avec, quand elle existe, l'atteinte profonde de l'état général correspond surtout aux hépatites chroniques agressives.

Il n'existe pas de spécificité clinique évidente dans l'hépatite.

SIGNES CLINIQUES DE L'HEPATITE

	0	1	2	T^+ (1 + 2)	INCIDENCE $\frac{T^+}{\text{NBRE TOTAL OBSERVATIONS}}$	PREVALENCE $\frac{2}{T^+}$
Atteinte E.G.	42	47	150	197	82,4 %	76,1 %
Ictère	30	30	179	209	87,4 %	85,6 %
Fièvre	193	22	24	46	19,2 %	52,2 %
Prurit	177	8	54	62	25,9 %	87,1 %
Hépatomégalie	167	22	50	72	30,1 %	69,4 %
Douleurs	180	12	47	59	24,7 %	79,7 %
Autres : . purpura . ascite . oedèmes	185	4	50	54	22,6 %	92,6 %

0 : inconnu ou négatif

1 : signes cliniques de moyenne intensité

2 : signes cliniques de forte intensité

5 - EXAMENS BIOLOGIQUES :

- Etude des aminotransférases -

5.1 - S.G.O.T. :

La moyenne générale des chiffres de S.G.O.T. est de 20 fois la normale.

Les observations ont été classées en fonction du taux des aminotransférases en :

- taux non connu
- taux < 10 N
- taux compris entre 10 N et 20 N
- taux > 20 N

Ces différentes catégories ont été étudiées en fonction du type histologique.

L'analyse statistique des résultats montre qu'ils diffèrent significativement. C'est dans le groupe des hépatites aigües que les taux sont les plus élevés. La différence est surtout significative par rapport aux cirrhoses.

5.2 - S.G.P.T. :

Moyenne également 20 N

Les conclusions sont les mêmes sauf que la différence est également significative entre H A et H C I.

Ceci étant, les chiffres de cytolyse sont très élevés, même dans les hépatites chroniques, probablement parce que les malades sont vus au cours des poussées.

./...

ASPARTATE AMINOTRANSFERASES (A.S.A.T.)

S G O T Taux en X N / Histologie	TAUX NON CONNU	X < 1CN	1CN < X < 2CN	X > 2CN	TOTAL
Manquantes	0	1	3	2	6
Non faite	9	31	20	55	106
Normale	0	1	0	0	1
H A B	0	4	0	10	14
H A M	0	2	0	8	10
H C I	2	4	3	5	12
H C II	2	12	8	10	31
H C III	1	4	11	16	31
H C IVa	1	1	2	2	5
H C IVb	1	5	1	1	7

./...

ALANINE AMINOTRANSFERASES (A.L.A.T.)

S G P T Taux en XN / Type histologie	TAUX NON CONNU	X < 1ON	1ON < X < 2ON	X > 2ON	TOTAL
Manquantes	0	2	0	4	6
Non faite	14	26	30	45	101
Normale	0	1	0	0	1
H A B	0	3	2	9	14
H A M	0	1	4	5	10
H C I	4	4	2	4	10
H C II	4	10	8	10	29
H C III	3	4	10	15	29
H C IVa	2	1	2	1	4
H C IVb	2	4	1	1	6

./...

5.3 - Phosphatases alcalines

La moyenne selon les normes des laboratoires se situe entre 2 et 4 fois la normale.

Les hépatites ont donc un degré de cholestase important qui explique la fréquence du prurit.

L'élévation des phosphatases alcalines est répartie de façon homogène dans tous les types d'hépatites.

PHOSPHATASES ALCALINES

TYPE HISTOLOGIQUE	EFFECTIF	MOYENNE	ECART TYPE
Non faits Manquantes Normal	39	286,13	± 197
Hépatites aigues	20	295,7	± 194
H C I	10	320	± 119,9
H C II et III	51	276,41	± 183
Cirrhoses	11	268,81	± 181,32
TOTAL	181		

n = 70 à 150

./...

5.4 - GLOBULINES

Nous avons préféré travailler sur le chiffre des globulines que nous avions de façon plus constante que celui de la V.S. Le taux de globulinemie est connu dans 66 cas sur 239.

26% des hépatites ont une hypergammaglobulinémie qui se répartit assez également dans tous les types histologiques avec peut-être une prévalence pour les hépatites chroniques agressives.

Ce critère biologique semble être en faveur de la forme inflammatoire des hépatites, mais il ne faut pas oublier que les indications du Dupéran* sont des rhumatismes inflammatoires donc l'hypergammaglobulinémie est un critère peu fiable.

Type Histologie \ γ GLOBULINES Taux en g/l	INCONNU OU ⩽ 14	14 < X < 20	X > 20	TOTAL
Manquantes	0	0	0	0
Non faite	0	7	15	22
Normale	0	0	0	0
H A B	0	0	8	8
H A M	0	0	7	7
H C I	0	0	0	0
H C II	1	0	10	11
H C III	0	8	12	20
H C IVa	0	0	0	0
H C IVb	1	1	14	16

./...

5.5 - POLYNUCLEAIRES EOSINOPHILES -

L'éosinophilie est connue dans 117 cas sur 239, soit près de la moitié des cas.

Si l'on considère ces 117 cas : la numérotation des polynucléaires éosinophiles est dans :

- 72% des cas inférieurs à 300 éléments/mm3 donc normaux

- 14% des cas compris entre 300 et 700 éléments/mm3

- 14% des cas supérieurs à 700 éléments/mm3.

Bien que l'analyse statistique n'ai pu être pratiquée car les populations sont trop faibles, l'étude des chiffres des éosinophiles par classe histologique semble montrer une prédominance dans les hépatites chroniques, en particulier II et III.

Il faut noter, en outre, que cette particularité biologique est bien corrélée avec les éléments histopathologiques (voir Chapitre V)

EOSINOPHILES / mm^3

TYPE HISTOLOGIQUE	< 300	300 - 700	700 - 1 000	> 1 000	NOMBRE DE RENSEIGNEMENTS
Manquantes	3	1	0	0	4
Non fait	40	6	1	10	57
Normal	0	0	0	1	1
Hépatites algues bénignes	4	2	0	2	8
Hépatites algues massives	2	0	2	0	4
Hépatites chroniques I	3	1	0	2	6
Hépatites chroniques II	6	1	2	6	15
Hépatites chroniques III	10	3	0	5	18
Cirrhoses IVa	2	0	0	0	2
Cirrhoses IVb	2	0	0	0	2
TOTAL	72	14	5	26	117

.../...

5.6 - NUMEROTATION DES PLAQUETTES -

Le chiffre des plaquettes a été retrouvé 84 fois sur 239. 14 fois (5%) était inférieur à 80 000/mm3.

Bien qu'on trouve des hypoplaquettoses dans tous les types d'hépatites : au moins la moitié des cas semble être lié à des hépatites chroniques d'évolution cirrhogène.

Chiffres Plaquettes / Type Histologie	TOTAL	< 80 000	> 80 000 < 150 000	> 150 000
Connées manquantes	3	0	0	3
Non fait	32	5	2	25
Normal	0	0	0	0
Hépatites aigues bénignes	7	0	0	7
Hépatites aigues massives	6	2	1	3
H C I	4	0	1	3
H C II	8	3	1	4
H C III	12	2	4	6
Cirrhose IVa	2	1	1	0
Cirrhose IVb	10	1	2	7
TOTAL	84	14	12	58

5.7 - IMMUNITE ET AUTO-IMMUNITE -

Après lecture des travaux de Lamouliatte (88), de Saurat (148) et de Geffroy (64), il ne nous a pa paru intéressant de prendre en compte les examens suivants :

- H L A B8 et D W 3
- test de transformation lymphostatique et test de dégranulation des polynucléaires basophiles.

Cette étude a donc porté sur 4 types d'anticorps :

- Anticorps Anti-noyaux (AC.A.N.)
- Anticorps Anti-muscles lisses (A.M.L.)
- Anticorps Anti mitochondries (A. MIT.)
- Anticorps Anti-Réticulum endoplasmique (A.R.L.)

Les deux derniers types d'anticorps ont été positifs 3 fois sur 239 et nous ont surtout servi d'aide au diagnostic différentiel ; la positivité des A. MIT. (spécifiques de la cirrhose biliaire primitive) ont toujours conduit à baisser l'imputabilité sémiologique ou à l'éliminer si la preuve histologique d'une cirrhose biliaire en évolution était apportée.

Dans le tableau ci-joint, sont répertoriés les cas où les AC A.N. et A.M.L. sont positifs ensemble ou séparément. L'étude a été faite en terme de positivité et non de taux.

Les résultats permettent de constater :

1° - La positivité générale en pourcentage des anticorps anti-tissus. (37) (54) (73) (74) (94) (98)

2° - La positivité en pourcentage des A.M.L. qui semble supérieur dans les hépatites chroniques, mais n'est pas spécifique du Dupéran*. Comme le remarque Paul (127), il doit donc être associé au contexte clinique et thérapeutique pour orienter, non affirmer.
Il est en revanche beaucoup plus spécifique de l'hépatite chronique active auto-immune, de l'hépatite à l'oxyphénisatine ou de la lymphadénopathie angio-immunoblastique (27) (140).

Dans la mesure où l'on ne dispose pas des taux, il est difficile d'interpréter ces résultats qui, à priori, ne sont pas très différents de ceux qui sont observés dans les hépatopathies chroniques d'autre origine.

ANTICORPS

ANTICORPS / Type Histologie	AC A.N. + A. M. L. +	AC A.N. + A. M. L. − ou inconnus	A. M. L. + AC A.N. − ou inconnus	AC A.N. − A. M. L. − ou inconnus	TOTAL (T) par type histologique	Tous AC + TOTAL	A. M. L. + T
Données manquantes	0	0	0	6	6	0	0
Non fait	11	6	7	91	115	20,8 %	15,6 %
Normal	0	0	0	1	1	0	0
Hépatites aiguës bénignes	2	2	0	10	14	28 %	14 %
Hépatites aiguës massives	2	0	0	8	10	20 %	20 %
Hépatites chroniques I	3	1	5	5	13	69 %	60 %
Hépatites chroniques II	7	11	1	14	33	57 %	22 %
Hépatites chroniques III	7	4	5	16	32	50 %	37 %
Hépatites chroniques IVa	2	1	1	2	6	66 %	50 %
Hépatites chroniques IVb	1	0	1	6	8	25 %	25 %
TOTAL	35	25	20	159	239		23 %

6 - EVOLUTION

L'évolution est :

- inconnue..... 15 fois
- favorable..... 174 fois
- chronique..... 23 fois
- fatale..... 27 fois

Les critères d'appréciation de l'évolution se sont faits suivant la grille d'imputabilité et essentiellement au vu d'un bilan biologique "à distance" normal. L'évaluation du délai d'évolution a été faite de la même façon.

L'appréciation, strictement biologique, de l'évolution des hépatites chroniques est certainement loin d'être satisfaisante. Elle ne préjuge en aucun cas de l'évolution anatomique des lésions et donc de l'évolution à moyen ou long terme. Dans un grand nombre de cas, nous avons probablement apprécié uniquement l'évolution d'un épisode aigu d'hépatites chroniques.

L'évolution dite chronique dans notre tableau est l'absence d'amélioration biologique dans les 6 mois.

Le tableau des évolutions en fonction du type histologique montre :

- que les hépatites aigües massives ont évolué vers le décès 9 fois sur 10.

- que le reste des décès est dévolu aux hépatites chroniques agressives et cirrhogènes.

Le délai d'évolution est connu dans 135 cas lorsque l'évolution est favorable (126 fois), le délai moyen de guérison est de :

40,3 - 35,01 jours

EVOLUTION EN FONCTION DU TYPE HISTOLOGIQUE

TYPE HISTOLOGIQUE	INCONNUE	FAVORABLE	CHRONIQUE	DECES	TOTAL
Données manquantes	0	5	0	1	6
Non fait	6	104	3	2	115
Normal	0	1	0	0	1
Hépatites aiguës bénignes	1	13	0	0	14
Hépatites aiguës massives	1	0	0	9	10
Hépatites chroniques I	3	9	2	0	14
Hépatites chroniques II	1	24	5	3	33
Hépatites chroniques III	0	16	8	8	32
Hépatites chroniques IVa	2	1	1	2	6
Hépatites chroniques IVb	1	1	1	2	5
TOTAL	15	174	23	27	239

7 - ETUDE DES OBSERVATIONS POUR LESQUELLES L'IMPUTABILITE EST I 3 (C3 S2 ou C3 S1)

Il existe une réinduction positive dans 31 cas. Le délai d'apparition du premier épisode d'hépatite est en moyenne de 21 mois (non différent de la moyenne générale).

Le délai d'apparation du deuxième épisode est en moyenne de 47 jours (donc beaucoup plus court).

Dans 13 cas sur 31, aucune P.B.F. n'a été pratiquée.

La P.B.F. a été faite 18 fois :

- 5 fois sur 31 lors de la 1ère poussée
- 12 fois sur 31 lors de la 2e poussée
- 1 fois sur 31 lors de la 3e poussée.

Quand la P.B.F. a été pratiquée au premier épisode des 4 cas sur 5, on se trouve déjà en présence d'une hépatite chronique : le deuxième traitement ne fait donc peut-être que révéler et non induire une hépatite chronique qui existe déjà.

Les malades qui présentent une hépatopathie préexistante :

- 1 hépatite virale B ancienne
- 1 hépatite probable chronique à la papavérine

semblent avoir un délai d'apparition du premier épisode plus court respectivement 7 mois et 1 mois.

8 - ANALYSE DES DECES

Parmi les 239 observations où le Dupéran* a été imputé, 27 observations ont évolué vers le décès. Cependant, il importe d'analyser avec précision ces cas de décès car l'objet de l'imputabilité est l'hépatite et non le décès. Le Dupéran* peut donc avoir participé de près ou de loin, à la survenue de l'hépatite sans être responsable du décès lui-même.

- RESULTATS -

Sexe : 26 femmes - 1 homme

Age : moyenne 72 ans
Ces résultats ne diffèrent pas de la moyenne générale.

Antécédents : la nature des antécédents est répartie régulièrement dans tous les types de pathologie.

En ce qui concerne les antécédents hépatiques, 5 malades avaient présenté des hépatites d'étiologie indéterminée avant leur hépatite au Dupéran* : ces 5 cas ne recoupent ni les malades qui ont des Anticorps HBC +, ni ceux qui sont cotés I3 (réinduction +).

L'autre pathologie qui se distingue est la connaissance des 5 cas d'antécédents ou de pathologie associée néphrologique (18,5%)

Pour aller plus avant dans l'exploration de ces observations, il nous a paru nécessaire de les grouper en fonction de l'imputabilité.

8.1 - En I 1, il faut distinguer :

11 hépatites cotées C1 S1

6 hépatites cotées C1 S2

8.1.1 - C1 S1 :

Ces observations pour lesquelles la chronologie était non concluante :

- soit par manque d'information
- soit par manque de corrélation entre le délai d'apparition et le type de l'hépatite
- soit uniquement du fait du décès.

Ces observations sont non concluantes également du fait de la sémiologie et entrent dans la catégorie "autre explication possible" (Ac anti HBC + ou suspicion d'hépatite auto-immune, non A et non B, ou cardiopathie décompensée).

./...

De plus, dans certains cas, il existe 1 autre ou 2 médicaments associés dans l'imputabilité de l'hépatite :

ALDOMET	: 3 fois/10
PAPAVERINE	: 2 fois/10
GLIFANAN	: 1 fois/10
ANTIINFLAMMATOIRE	: 3 fois/10

Tous les types histologiques sont retrouvés (cf. tableau I en annexe).

On peut dire de ces observations qu'il existe une "coïncidence" entre la prise du traitement et l'hépatite. Le Dupéran* est l'une des multiples causes possibles à l'origine de ces hépatites.

Les décès sont, dans certains cas, imputables directement à l'hépatite, dans d'autres cas, à plusieurs facteurs associés (insuffisance rénale, septicémies).

Cependant, en aucun cas, on ne peut dans ce groupe affirmer la responsabilité du Dupéran* dans la survenue de l'hépatite ou de sa décompensation.

8.1.2 - C1 S2 :

Ces observations, bien que faisant partie du même groupe que le précédent, en ce qui concerne l'imputabilité totale, entrent dans un tout autre cadre : l'imputabilité chronologique (C1) est essentiellement liée à l'évolution vers le décès alors que ces hépatites présentent un profil sémiologique correct d'atteinte médicamenteuse.

Les 6 hépatites ont été biopsiées : dans 5 cas, il s'agissait d'hépatites aigües massives ayant évolué d'un seul tenant. Ce sont, à notre avis, les cas les plus graves, car non prédictibles : le délai d'apparition moyen et la dose totale ingérée ne semblent pas différents de ceux des autres hépatites.

Ce groupe rend compte d'hépatites de première intention sans réinduction connue, d'évolution d'un seul tenant.

Sur 5 délais d'apparition connus, la moyenne est de 18 mois (mini 6 mois, maxi 3 ans). Ces résultats ne sont pas différents des résultats du bilan général.

La dose totale moyenne ingérée ne peut faire l'objet d'une comparaison statistique étant donné la taille réduite du groupe. Elle ne dépasse pas, cependant 684 g.

Le type clinique est celui d'une hépatite aigüe cytolytique (transaminases entre 8 et 45 fois la normale - phosphatases x 2).

L'amaigrissement, le prurit ou l'hyperéosinophilie peuvent précéder l'ictère. L'évolution se fait en quelques jours à quelques semaines vers le décès par insuffisance hépatique.

Le facteur aggravant retrouvé 5 fois sur 6 est la poursuite du traitement malgré l'apparition d'un ictère, d'un prurit ou de signes généraux.

8.2 - En I 2 :

Il s'agit toujours d'hépatites dont l'imputabilité est C2 S2 car le délai d'apparition et l'évolution sont compatibles avec le type d'hépatite. Ce sont toutes des hépatites chroniques confirmées histologiquement.

Elles sont au nombre de 4 :

- Trois de ces hépatites chroniques ne présentant pas d"autre explication possible". Dans ces 3 cas, on note qu'il y a eu continuation du traitement malgré l'apparition de l'ictère. Les trois malades présentaient une pathologie rénale associée : 2 fois une insuffisance rénale chronique légère (dont on ignore la cause), le 3e une infection urinaire.

- La quatrième observation est un cas d'hépatite virale ancienne d'évolution cirrhogène qui a subi une poussée aigüe alors qu'elle prenait du Dupéran* depuis 5 mois. C'est la poussée aigüe sur hépatite chronique qui a été imputée. C'est à ce stade que le rôle de l'anatomopathologiste prend toute son envergure, permettant, outre d'objectiver les lésions, de suspecter une origine toxique compatible avec le Dupéran* et d'émettre un avis pronostique.

8.3 - En I 3 :

Dans 5 cas, il s'agit de C3 S2
Dans 1 cas, il s'agit de C3 S1
(cf. tableau en annexe)

Tous les malades ont eu une réinduction positive.

L'une d'entre-elles doit être mise à part, car il s'agit d'un surdosage volontaire.

./...

Les autres hépatites, au nombre de 4, sont des hépatites chroniques (1) ou des cirrhoses (3).

Toutes ont eu au moins une réinduction positive.

Le délai d'apparition d'un premier épisode est difficile à apprécier, mais il semble comparable à la moyenne générale. Le délai d'apparition de l'épisode pour lequel le décès a été signalé est de 15 jours en moyenne. La dose peut être infime (1 comprimé).

Les corticoïdes, s'ils avaient été prescrits, ne semblent pas modifier le pronostic.

• OBSERVATION	TYPE HISTOLOGIQUE	DELAI DOSE	MED. ASSOCIE + IMPUTABILITE	AUTRE ET EXPLICATIONS COMPLEMENTAIRES
15 F - 61 ans	H A M	Confus : 2 mois par an 2 ans	ALDOMET Cl SI	Infection urinaire Corticothérapie pour suspicion maladie A.I
24 F - 78 ans	H IV b	10 ans ? dose inconnue	polymédicamentée X	Insuffisance cardiaque congestive Hépatite X, il y a quelques mois
48 F - 75 ans	délai inconnu dose inconnue	?	ALDOMET Cl SI	Multiples transfusion
84 F - 79 ans	H A M	6 mois 650 mg/j	PAPAVERINE Cl SI	Kystes biliaires Décès hépatite + septicémie ?
102 M - 84 ans	HC III	1 an en discontinu dose inconnue		Infection urinaire récente - petite insuffisance rénale
105 F - 80 ans	H A M	680 mg 7 mois		Suspicion non A non B ou foie de choc (injections récentes avec matériel non usage unique)
106 F - ?	inconnu	6 mois 450 mg/j		Médicament continué 6 mois après le 1er épisode d'ictère
125 F - ?	?	avait arrêté le DUPERAN depuis 1 an après en grande quantité		suspicion maladie auto immune - corticoïdes inefficaces
91 F - 69 ans	?	300 mg/j 2 mois		Injections avec matériel à usage non unique Crustacés il y a 6 mois
195 +	HC II + paralysie faciale	1 an - 650 mg par jour		Hépatite cholostatique AC AN+++ AMC non fait suspicion cirrhose biliaire mais histo compatible avec toxique
248 F - 75 ans	HC III + thrombopénie	4 mois dose inconnue	ALDOMET Cl SI	Décès par insuffisance hépatique + cardiaque + septicémie

./...

C1 S2

n° observation	type histologique	délai dose	méd. associé + imputabilité	autre et explications complémentaires
17 F - 72 ans	H A M	2 traitements 2 x 3 semaines en 2 ans dose inconnue	PROFENID C1 S2 GLIFANAN C1 S2	hyperéosinophilie - poursuite du traitement malgré l'asthénie
39 F - 59 ans	H A M	1 an dose inconnue		R.A.S.
58 F - 89 ans	H A M	2 ans dose inconnue		Poursuite du traitement 3 ans après le début du prurit
122 F - 76 ans	H A M	3 ans 650 mg/j	ARTHROCINE NAPROSYNE PAPAVERINE C1 S2	polymédicamentée poursuite du traitement 5 jours
216 F - 72 ans	hépatite subaigue	7 ans 300 mg/j		petite insuffisance rénale au bout de 2 ans prurit + hyperéosico. traitement continé 5 ans
234 F - 79 ans	H A M	1 an dose inconnue		antécédent hépatite X ? - traitement continué 20 j. après le début de l'ictère

./...

C2 S2

n° observation	type histologique	délai dose	méd. associé + imputabilité	autre et explications complémentaires
4 F - 57 ans	HC II	28 mois décès par évolution vers cirrhose	C2 S2	pyélonéphrite ancienne - petite insuf. rénale DUPERAN continué 2an après 1er épidose d'ictère
133 F - 73 ans	HC III	environ 2 ans	C2 S2	insuffisance rénale DUPERAN continué 8 j après 1er épisode ictère
242 F - 67 ans	HC III	?	C2 S2	infection urinaire 1er ictère non guéri lors reprise du 2e traitement
155 F - 31 ans	HC III + nécrose	5 mois	C2 S2	hépatite virale ancienne + 5 mois de DUPERAN décompensation

Ces observations sont codées C2 car en fait, elles ne peuvent être codées C3.

Ce ne sont pas des réinductions mais des continuations de traitement.

./...

I3

n° observation	type histologique	délai dose	méd. associé + imputabilité	autre et explications complémentaires
16 F - 32 ans	H A M C3 S2	10 cp/j 1 mois 1,6 g/j	Délai 1 : 7mois Délai 2 : 1mois	surdosage
19 F - 78 ans	I V B C3 S2	Dose réinduc. 3 boîtes	Délai 1 : inconnu Délai 2 : environ 1 mois	--- cirrhose --- épisode hépatite sur cirrhose --- décompensation
37 F - 78 ans	H C III C3 S2	2 cp/j 300 mg	Délai 1 : 7mois Délai 2 : 1mois	Ac AntiHBc +
78 F - 32 ans	HC IVa C3 S2	300 mg/j	Délai 1 : 9mois Délai 2 : 21 j.	R.A.S. ou infraclinique ictère 2 mois délai 3 1 cp --- ictère
176 F - 36 ans	HC II C3 S2	650 mg/j	Délai 1 : inconnu Délai 2 : inconnu Délai 3 : 12 j. Délai 4 : 13 j.	2 + insuf. rénale aiguë 3 + insuf. rénale aiguë 4 - insuf. rénale aiguë
203 F - 53 ans	IV a C3 S1		Délai 1 : x années Délai 2 : 1mois Délai 3 : 15 j.	au moins 2 réinductions +

./...

ANALYSE DES DECES EN FONCTION DE L'IMPUTABILITE

ANNEE	I 1		I 2	I 3	TOTAL	T - C1 S1
	C1 S1	C1 S2	C2 S2	C3 S2		
1977	-		1		1	
1978						
1979	2	1		2	5	3
1980	1	2		1	4	3
1981	5	0		1	6	2
1982	1	1	2		4	3
1983	1	1		2	4	3
1984	1	1	1		3	2
TOTAL	10	7	4	6	27	17

./...

C H A P I T R E N ° V

ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE

PLAN DE L'ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE

1 - Résumés cliniques, biologiques et conclusions anatomopathologiques.

2 - Etude analytique

- 2.1 - Mésenchyme
  - 2.1.1 - Mésenchyme portal
  - 2.1.2 - Mésenchyme lobulaire
  - 2.1.3 - Veine centrolobulaire
- 2.2 - Parenchyme
  - 2.2.1 - Lésions heptocytaires
  - 2.2.2 - Lésions de surcharge
- 2.3 - Remarques
- 2.4 - Associations lésionnelles et diagnostic différentiel
- 2.5 - Iconographie

3 - Aperçu synthétique

- 3.1 - Classification générale
- 3.2 - Critères évocateurs d'une origine médicamenteuse

4 - Conclusion - Intérêt pratique de la ponction-biopsie hépatique dans les hépatites à la clométacine

1 - Résumés cliniques, biologiques et conclusions anatomo-pathologiques des 24 dossiers comprenant une ponction-biopsie hépatique

1 - RESUMES CLINIQUES

Dossier N° 1

Madame SAN... Madeleine, 58 ans, 62 kg, traitée depuis 2 ans pour arthrose (clométacine 2 à 6 comprimés/jour à la demande) présente en Janvier 1984 un ictère accompagné de vomissements et douleurs épigastriques violentes.
L'interrogatoire ne retrouve aucun antécédent particulier en dehors d'une hypothyroïdie traitée depuis 4 ans par 1 comprimé/jour d'EUTHYRAL*. A noter que Madame SAN... prend depuis 1 mois 3 comprimés de RANGASIL*.
Le tableau clinique s'aggrave fin Janvier avec l'apparition d'une éruption cutanée, prurit, anorexie et perte brutale de 4 kg.
Biologiquement on note : Bilirubine totale 144 mg, conjuguée 109 mg. Phosphatases alcalines 647 mui, transaminases 1620 (ASAT) et 1150 (ALAT).
T.P. 50 %, plaquettes 240 000.
L'échographie abdominale est normale, le bilan sérologique viral ne retrouve qu'une immunité ancienne vis à vis du virus A. Les anticorps anti-noyaux, anti-muscle lisse et antimitochondries sont négatifs, en revanche les anticorps anti-réticulum endoplasmiques sont positifs.
Analyse anatomopathologique : hépatite aigüe bénigne avec collapsus réticulinique.
L'évolution de la maladie est inconnue.
Imputabilité C1 S2 I1.

Dossier n° 2

Madame TRA... Henriette, 70 ans est hospitalisée en Octobre 1982 pour ictère.
Dans ses antécédents on retrouve un asthme ancien, une hépatite virale probable à l'âge de 17 ans, une cholecystectomie pour lithiase en 1980, ainsi que plusieurs épisodes ictériques régressifs en 3 semaines depuis 1980.
Madame TRA... est actuellement traitée par clométacine à la demande depuis 1980 en raison de douleurs arthrosiques diffuses.
Cliniquement on retrouve un ictère avec hépatosplénomégalie. Il n'existe ni douleur, ni fièvre.
L'échographie et la radiographie confirment l'intégrité des voies biliaires.

Biologiquement on note transaminases : 450 (ALAT). VS : 80 mm à la première heure. T.P. : 35%. Phosphatases alcalines : 20 mui. Sérologie virale négative.
Analyse anatomopathologique : cirrhose anatomiquement constituée présentant des signes d'aggressivité.
L'évolution de la maladie est inconnue.
Imputabilité C1 S1 I1.

Dossier n° 3 :

Madame DUL... Madeleine, 77 ans, 64 kg, présente en Décembre 1982 un ictère d'apparition progressive en 15 jours, accompagné de douleurs abdominales diffuses, de prurit, et d'une asthénie avec amaigrissement de 6 kg.
En Janvier 1983, un nouvel épisode ictérique avec hépatomégalie à 3 travers de doigts nécessite une hospitalisation.
Dans ses antécédents on note une hypertension artérielle avec angor et fibrillation auriculaire, un diabète équilibré par le régime seul, un adénocarcinome du sein opéré en 1981.
Elle est actuellement traitée par PINDIONE* 1 comprimé/jour, Risordan* 3 comprimés/jour, Modurétic* et Trinitrine* ainsi que Dupéran* à la demande depuis plusieurs années pour arthrose.
Biologiquement on note Bilirubine totale : 280 mg, conjuguée 270 mg.
Transaminases ASAT 270, ALAT 1320.
Phosphatases alcalines 403.
GammaGT 311.
Le bilan viral est négatif.
Les anticorps antinucléaires et antimuscle lisse sont positifs.
L'échographie abdominale et le scanner ne révèlent qu'une lithiase vésiculaire.
Analyse anatomopathologique : hépatite chronique modérément agressive avec formation de septas.
L'évolution clinique et biologique est favorable en 1 mois à l'arrêt du traitement.
Imputabilité C2 S2 I2.

Dossier n° 4 :

Monsieur KER... Larbi, 65 ans, 68 kg est hospitalisé le 1er Février 1985 pour effectuer le bilan d'un ictère fébrile avec amaigrissement, anorexie évoluant depuis 10 jours.
Dans ses antécédents on note un éthylisme à 2 litres de vin par jour sur un terrain dépressif traité par Nozinan 25*, tranxène*, témesta*.
Monsieur KER... prend en outre 2 à 3 comprimés/jour de Dupéran* depuis quelques années pour arthrose.
Biologiquement on note : GGT : 270, TP : 61, ASAT : 165, ALAT : 185, Phosphatases alcalines : 316, Bilirubine totale : 150 conjuguée 129.
Les sérologies virales révèlent une immunisation ancienne vis à vis du virus B.

Les anticorps antiplaquettes en présence de Dupéran* sont négatifs.

Les échographies et radiographies abdominales sont normales.
Analyse anatomopathologique : cirrhose anatomiquement constituée présentant des signes d'agressivité avec cholestase et signes d'atteinte toxique.
Evolution inconnue.
Imputabilité C1 S2 I1.

Dossier n° 5 :

Madame GAU... Claire, 70 ans, 68 kg, est hospitalisée pour baisse de l'état général avec ictère massif et hépatomégalie.
Dans ses antécédents on note plusieurs épisodes d'hépatite cytolytique régressant à l'arrêt de tout traitement, en particulier du Dupéran* longue durée qu'elle prend à raison de 2 comprimés/jour.
Depuis 15 jours, elle reprend à nouveau 4 comprimés/jour de Dupéran* longue durée.
Biologiquement on note : hyperéosinophilie à 3% de 6 000 PN. Bilirubine : 20 mg, Phosphatases alcalines : 74, ASAT : 700, ALAT : 674. TP : 62. GGT : 240. Albumine : 34 grammes/litre, Globuline 31 grammes/litre.
Le bilan viral est négatif.
Les anticorps antinucléaires et antimuscle lisse sont positifs.
Le TTL au Dupéran* est positif à 35%.
L'échographie abdominale est normale.
Analyse anatomopathologique : hépatite chronique agressive avec présence de plasmodes multinucléés.
Evolution favorable en 6 mois à l'arrêt du traitement.
Imputabilité : C3 S2 I3.

Dossier n° 6 :

Madame LOR... Clémentine, 79 ans est hospitalisée en Octobre 1984 pour ictère fébrile et douloureux avec baisse de l'état général évoluant depuis 2 mois.
Dans ses antécédents on note une hypertension artérielle traitée par Fludex* 1 comprimé/jour 5 jours/7 depuis un an et demi, ainsi qu'une arthrose traitée par Rangasil* 2 comprimés/jour depuis 1 an et Dupéran* à la demande depuis quelques années.
Il n'existe pas de notion d'alcoolisme ou de transfusion.
Biologiquement on note : Albumine : 30 grammes/litre, G.Globulines : 13,2 grammes/litre. TP : 72%. Anémie à 10 grammes/litre d'hémoglobine.
Les échographies et radiographies abdominales sont normales.
Analyse anatomopathologique : cirrhose anatomiquement constituée avec stigmates d'agressivité.
Evolution défavorable avec décès en 10 jours dans un tableau de coma hépatique.
Imputabilité : C1 S1 I1.

Dossier n° 8 :

Madame MAR... Denise, 78 ans est hospitalisée le 3 Mars 1980 pour effectuer le bilan d'un ictère cutanéomuqueux.
Dans ses antécédents on retrouve une maladie de Paget découverte en 1950, justifiant un traitement par Surgam* 6 comprimés/jour depuis 2 ans et Dupéran* longue durée 2 comprimés/jour depuis 3 mois.
Biologiquement on note : Bilirubine : 100 mmg/litre. Transaminases : 200 mui. Albumine : 32 g/litre. Phosphatases alcalines : 130 mui. TP : 60 %.
Le bilan viral et le test de Coombs sont négatifs.
Les anticorps antinucléaires sont positif.
La laparoscopie est normale en dehors d'un aspect pâle du foie.
Echographies et radiographies abdominales sont normales.
Analyse histopathologique : cirrhose anatomiquement constituée avec signes d'agressivité.
Evolution clinique favorable en 2 mois à l'arrêt du Dupéran*.
Imputabilité : C2 S2 I2.

Dossier n° 9 :

Madame RAY... Rose, 78 ans, 58 kg est hospitalisée le 5 Mai 1979 pour ictère avec douleurs épigastriques et prurit évoluant depuis quelques jours parallèlement à une anorexie, une asthénie et un amaigrissement de 6 kg en 3 mois.
Dans ses antécédents on note une arthrose diffuse traitée depuis 1973 par Dupéran* 2 comprimés/jour et par Voltarène* 4 comprimés/jour depuis 1977.
Il n'y a pas de notion alcoolo-toxique.
Biologiquement on note : hyperéosinophilie à 41% de 13 400 leucocytes. Plaquettes : 170 000. Albumine : 33 mmg/litre. GGlobulines : 24 mmg/litre. TP : 65%. ASAT : 35. ALAT : 38 mui. Bilirubine totale : 60 mmg/litre, conjuguée 33 mmg/litre. Phosphatases alcalines : 133 mui.
Les sérologies virales sont inconnues.
Les anticorps antinucléaires et antimuscle lisse sont faiblement positifs (1/20ème).
C3 et C4 sont normaux.
L'échographie et le scanner abdominal sont normaux.
Analyse anatomopathologique : hépatite chronique modérément active avec signes d'induction enzymatiques.
Evolution clinique et biologique favorable en 4 semaines à l'arrêt du traitement.
Imputabilité : C2 S1 I1.

Dossier n° 10 :

Madame CLE... Marie, 77 ans, 58 kg est hospitalisée le 1er Avril 1984 pour purpura pétéchial généralisé avec épistaxis, hémorragies gingivales, ictère et hépatomégalie à 4 travers de doigts apparus en 3 jours.
Dans ses antécédents on retrouve une arthrose traitée par Dupéran* longue durée (2 comprimés/jour) depuis 9 mois.

Biologiquement on note : Plaquettes : 5 000. Leucocytes : 7 000 dont 14% de polynucléaire éosinophiles. ASAT : 750. ALAT : 1 150 mui. Bilirubine totale : 42, conjuguée 20 mmg/litre. GGT : 172 mui. TP : 46%.
Les sérologies virales sont négatives.
Les anticorps antimuscle lisse et mitochondries sont négatifs.
L'échographie abdominale ne montre aucune anomalie.
Analyse histologique : hépatique chronique modérément agressive avec signes d'induction enzymatique.
Evolution clinique et biologique favorable en 1 mois sous corticothérapie.
Imputabilité : C2 S2 I2.

Dossier n° 11 :

Madame STE... Lydia, 78 ans est hospitalisée le 4 Octobre 1984 pour ictère cutanéomuqueux nu évoluant progressivement depuis 15 jours.
Dans ses antécédents on retrouve une polyarthrite rhumatoïde traitée depuis 10 ans par 2 comprimés/jour de Dupéran* longue durée ainsi qu'une hépatite (?) non explorée en 1983.
Il n'existe aucun contexte alcoolique ni toxique.
Biologiquement on note : ASAT : 850. ALAT : 750 mui. Bilirubine totale : 190 conjuguée 85 mmg/litre. GGT : 329 mui.
Phosphatases alcalines : 139 mui.
Il n'existe pas d'hyperéosinophilie.
Le bilan viral est négatif.
L'échographie abdominale retrouve une lithiase vésiculaire.
Examen anatomopathologique : cirrhose anatomiquement constituée avec signes d'agressivité et phénomènes d'induction enzymatique.
Evolution favorable en 3 semaines à l'arrêt du Dupéran*
Imputabilité : C2 S2 I2.

Dossier n° 12 :

Madame AND... Philomène, 70 ans, 47 kg est hospitalisée le 25 Août 1983 pour nouvel épisode d'hémorragies méningées dues à des angiomes médullaires précédemment découverts.
Elle est traitée depuis 2 ans et demi par 3 à 6 comprimés/jour de Dupéran* normal pour douleurs arthrosiques diffuses.
Il n'existe par ailleurs aucun contexte éthylique, ni toxique.
Au décours de l'hospitalisation on découvre une altération de l'état général avec perte de 6 kg, débord hépatique gauche de consistance ferme sans ictère.
Biologiquement on note : VS : 100 mm. IgG : 30 g/litre. ASAT : 36. ALAT : 37. Phosphatases alcalines : 312. GGT : 125 mui.
Les anticorps antinucléaires et anti-ADN sont positifs.
Le bilan viral est négatif.
L'échographie abdominale est normale.
La scintigraphie hépatique retrouve une hypertrophie relative du lobe gauche.
Analyse histologique : hépatite chronique modérément agressive.
Evolution clinique et biologique favorable en 2 mois à l'arrêt du Dupéran*.
Imputabilité : C2 S2 I2.

Dossier n° 13 :

Madame JAN... Madeleine, 64 ans est hospitalisée le 11 Mars 1982 pour ictère cutanéomuqueux et hépatomégalie.
Dans ses antécédents, outre une prise de 2 comprimés/jour d'Urotrate* pour cystite, la prise régulière d'un comprimé vespéral quotidien de Dupéran* depuis plus d'un an pour douleurs arthrosiques.
Biologiquement on note : Bilirubine totale : 160, conjuguée 120. Phosphatases alcaline : 585. ASAT : 390. ALAT : 461. GGT : 500. Polynucléaires éosinophiles : 920. Plaquettes : 270 000.
Il existe une immunité ancienne vis à vis du virus B.
L'échographie et la radio des voies biliaires sont normales.
Anatomopathologie : hépatite chronique active avec intenses lésions de clarification.
Evolution clinique favorable en 1 mois à l'arrêt de la Clométacine.
Imputabilité : C2 S2 I2.

Dossier n° 14 :

Madame LAN... Renée, est hospitalisée en Février 1982 pour ictère apparu une semaine après un épisode fébrile avec douleurs abdominales et anorexie.
A l'examen il existe une discrète hépatomégalie ferme.
Dans ses antécédents on retrouve la prise de Dupéran* 1 à 2 comprimés/jour depuis 7 ans pour coxarthrose.
Biologiquement on note : Plaquettes : 45 000. Polynucléaires éosinophiles : 820. Phosphatases alacalines : 465. GGT : 196. ASAT : 275. ALAT : 383. Bilirubine totale : 54, conjuguée 34.
Le bilan viral est négatif.
Les anticorps antimuscle lisse sont positifs.
L'échographie et la fibroscopie sont normales.
Anatomopathologie : cirrhose anatomiquement constituée avec signes d'agressivité et abondant infiltrat polynucléaire éosinophile, clarification intense.
L'évolution est favorable à l'arrêt du traitement par le Dupéran*.
Imputabilité : C2 S2 I2.

Dossier n° 15 :

Madame DEU... Marie-Thérèse, 65 ans est hospitalisée en Février 1980 pour diminution de l'état général avec amaigrissement de 10 kg en 4 mois.
Il existe des douleurs abdominales droites, un subictère et une hépatomégalie majeure.
Dans ses antécédents on retrouve une hépatite virale à 12 ans, un diabète équilibré par le régime seul et une coxarthrose traitée depuis 2 ans par 4 à 6 comprimés de Dupéran* simple par jour.
Il n'existe aucun contexte toxique ou éthylique.

Biologiquement on note : Polynucléaires éosinophiles : 1 533, TP : 60. Bilirubine totale : 17. Phosphatases alcalines : 550. ASAT : 160. ALAT : 166.
Le bilan viral est négatif.
Les anticorps antinucléaires antimuscle lisse sont positifs.
Les anticorps antimitochondries sont négatifs.
Scintographie et échographie révèlent une hépatomégalie homogène.
Anatomopathologie : hépatite chronique active, évolution cirrhogène avec nombreuses plages d'hépatocytes clarifiés.
Imputabilité : C2 S2 I2.

Dossier n° 16 :

Madame GRA... Germaine, 73 ans est hospitalisée le 22 Décembre 1982 pour le bilan d'un ictère apparu dans les suites d'un épisode asthénique, fébrile avec efflorescence de nombreux petits hématomes cutanés.
Dans ses antécédents on retrouve une splénomégalie avec thrombocytopénie en 1978, une cholécystectomie et une gastrectomie des 2/3. Elle est traitée depuis 3 ans par le Dupéran* à une dose inconnue.
Biologiquement on note : Polynucléaires éosinophiles : 1 690. Plaquettes : 114 000. VS : 50 mm à la 1ère heure. ASAT : 574. ALAT :303. Phosphatases alcalines : 627. Bilirubine totale : 184, conjuguée : 152. TP : 86.
Les bilans viraux et les dosages d'auto-anticorps sont négatifs.
L'échographie des voies biliaires est normale.
Anatomopathologie : hépatite chronique active cytolytique d'évolution cirrhogène avec présence de nombreux plasmodes multinucléés.
Imputabilité : C2 S1 I1.

Dossier n° 17 :

Madame MAR... Marie-Louise, 79 ans, 61 kg est hospitalisée en Janvier 1982 pour ictère fébrile avec amaigrissement de 5 kg survenant dans un contexte asthénique et anorexique évoluant depuis quelques semaines.
Dans ses antécédents on retrouve des problèmes digestifs avec un premier bilan hépatique et échographique normal en 1979.
Madame MAR... prend du Dupéran* à raison de 3 comprimés/jour depuis 6 mois ainsi que du Glifanan* (3 comprimés/jour) à l'origine d'une éruption cutanée développée en 3 jours et régressant rapidement à l'arrêt du Glifanan*

Biologiquement on note : Polynucléaires éosinophiles : 223. VS : 65. Phosphatases alcalines : 718. ASAT : 582. ALAT : 697. GGT : 156. Bilirubine totale : 90, conjuguée : 62.
Le bilan viral est négatif.
Les anticorps antimuscle lisse sont positifs.

Les radios et échographies abdominales sont normales en dehors d'une lithiase vésiculaire.
Anatomopathologie : hépatite chronique modérément agressive.
Imputabilité : C2 S2 I2.

Dossier n° 18 :

Madame MUN... Marthe, 77 ans est hospitalisée le 16 Mars 1984 pour bilan de douleurs abdominales avec nausées et asthénie évoluant depuis 15 jours.
Dans ses antécédents on retrouve une hypertension traitée par l'ALDOMET* depuis un an, une hyperuricémie traitée par Zyloric* et un diabète équilibré par Hémidaonil*.
La prise de Clométacine (3 à 5 comprimés/jour depuis 2 mois) est motivée par des douleurs rhumatismales.
Biologiquement on note : Polynucléaires éosinophiles : 81. Plaquettes : 137 000. VS : 74 à la 1ère heure. Phosphatases alcalines : 180. ASAT : 224. ALAT : 257. Bilirubine totale : 26, conjuguée : 16. TP : 55%.
Le bilan viral est négatif.
Les anticorps antinucléaires et antimuscle lisse sont positifs.
Radios et échographies abdominales sont normales.
Anatomopathologie : cirrhose anatomiquement constituée avec signes d'agressivité.
Imputabilité : C2 S2 I2.

Dossier n° 19 :

Madame NOU... Thérèse est hospitalisée en Janvier 1980 pour réintervention sur prothèse de hanche.
Au decours de l'hospitalisation on découvre une hyperéosinophilie atteignant 4 424, contemporaine d'une baisse de l'état général et d'un prurit modéré.
L'interrogatoire met en évidence plusieurs épisodes hyperéosinophiliques de moindre intensité, diagnostiqués au cours d'hospitalisations antérieures et alors non élucidés.
A chaque hospitalisation on retrouve la prise de Dupéran* normal à la dose de 4 comprimés/jour.
Biologiquement on note : Polynucléaires éosinophiles : 4 424. VS : 62 à la 1ère heure. Phosphatases alcalines : 719. GGT : 87. ASAT : 26. ALAT : 36. Bilirubine totale : 4. Test de Coombs direct négatif.
Anatomopathologie : hépatite chronique persistante avec discrètes clarifications et rares phénomènes de nécrose éosinophile.
L'évolution biologique et clinique est favorable en 15 jours à l'arrêt du Dupéran*.
Imputabilité : C3 S1 I3.

Dossier n° 20 :

Madame DUS... Germaine, 73 ans, 67 kg est hospitalisée en Août 1983 pour le bilan d'un ictère fébrile avec baisse de l'état général et perte de 6 kg en 15 jours.

Dans ses antécédents on retrouve des douleurs arthrosiques diffuses motivant la prescription de Dupéran* à 1 comprimé/jour pendant 2 mois et demi associé à une série d'injections d'Indocid* (1 injection/jour pendant 7 jours jusqu'au 26 Juillet).
L'examen clinique est normal.
Biologiquement on retrouve : ASAT : 550. ALAT : 800. Phosphatases alcalines : 326. Bilirubine totale : 65, conjuguée : 53. TP : 80%.
Les bilans écho et radiographiques sont normaux.
Le bilan viral et le dosage des auto-anticorps n'ont pas été effectués.
La ponction-biopsie hépatique retrouve une hépatite aigüe bénigne avec fibrose débutante.
L'évolution est favorable en 1 mois à l'arrêt du Dupéran*.
Imputabilité : C2 S1 I1.

Dossier n° 21 :

Monsieur ADO... Mohamed, 57 ans est hospitalisé en Décembre 1983 pour ictère et douleurs épigastriques avec hépatosplénomégalie.
Dans ses antécédents on retrouve une intoxication énolique à 100 g/24 heures ainsi qu'un traitement par Dupéran* (3 à 6 comprimés/jour depuis 1 ans) pour névralgies faciales.
Il existe en outre une prise non quantifiée de Dihydan*, Tégrétol* et Valium*.
Biologiquement on note : Plaquettes : 86 000. Phosphatases alcalines : 304. ASAT :342. ALAT : 308. Bilirubine totale : 151, conjuguée : 109.
Le bilan viral est négatif.
Les anticorps antimuscle lisse et les anticorps antinucléaires sont positifs.
L'échographie des voies biliaires montre l'intégrité des voies biliaires. La fibroscopie met en évidence un ulcère bulbaire avec une oesophagite relativement marquée.
Anatomopathologie : cirrhose anatomiquement constituée avec rares corps de nécrose acidophile et intense clarification hépatocellulaire.
L'évolution clinique est favorable en 1 mois à l'arrêt du Dupéran* et sous corthicothérapie.
Imputabilité : C1 S1 I1.

Dossier n° 24 :

Monsieur IGO... Marcel, 61 ans, 64 kg est hospitalisé en Décembre 1983 pour le bilan d'une hépatopathie cytolytique avec douleurs épigastriques et amaigrissement modéré.

Dans ses antécédents on retrouve un traitement par Dupéran* à 2 comprimés/jour depuis 2 mois et demi pour les séquelles algiques d'un polytraumatisme ayant probablement nécessité des transfusions sanguines.

Biologiquement on note : Phosphatases alcalines : 890. ASAT : 112. ALAT : 31. Bilirubine totale : 38. TP : 63%.
Le bilan viral est négatif.
Les anticorps antinucléaires sont négatifs.
L'échographie abdominale est normale.
Anatomopathologie : hépatite chronique persistante avec plages d'hépatocytes clarifiés.
L'évolution est inconnue.
Imputabilité : C1 S1 I1.

Dossier n° 26 :

Monsieur MAR... Olivier, 53 ans, 107 kg est hospitalisé le 11 Mars 1983 pour ictère douloureux et fébrile, prurit, altération de l'état général et hépatosplénomégalie avec ascite et oedème des membres inférieurs.
Dans ses antécédents on retrouve plusieurs poussées ictériques douloureuses et fébriles non étiquetées, évoluant depuis 2 ans parallèlement à la consommation de Dupéran* depuis plusieurs années (dose journalière inconnue).
Il existe un éthylisme ancien associé non quantifié.
Biologiquement on note : Plaquettes : 100 000. ASAT : 110. ALAT : 83. Bilirubine totale : 221, conjuguée : 130. TP : 46%.
Le bilan viral est négatif.
Les auto-anticorps sont négatifs.
L'échographie, la radiographie et le cathétérisme rétrograde des voies biliaires sont négatifs.
Anatomopathologie : cirrhose anatomiquement constituée, présentant des lésions d'hépatite aigüe intense avec présence de corps de Mallory, une ballonisation et une clarification cellulaire marquée.
L'évolution de la crise ictéro-fébrile est favorable sous Aldactone*, Totapen* et Gentalline*, avec arrêt du Dupéran*.
Imputabilité : C1 S1 I2.

Dossier n° 27 :

Madame HER... Louise, est hospitalisée le 24 Mai 1983 pour effectuer le bilan d'une hépatopathie chronique évoluant depuis 1980 parallèlement à la prise de Dupéran* (posologie inconnue) pour douleurs arthrosiques.
A l'examen, on retrouve une baisse de l'état général avec asthénie et discrète splénomégalie.
Biologiquement on note : Plaquettes : 50 000. Phosphatases alcalines : normales. Transaminases x 1,5. TP : 56%.
Le bilan viral est négatif.
En revanche les anticorps antimitochondries sont positifs au 1/100e.
Le résultat de l'échographie et de la radiographie des voies biliaires est inconnu.
Anatomopathologie : cirrhose anatomiquement constituée présentant des signes d'agressivité ainsi que des phénomènes d'induction enzymatique hépatocytaire relativement marqués.
L'évolution s'effectue sur un mode chronique depuis 1980.
Imputabilité : C2 S1 I1.

2 - Etude analytique des lésions

Nos 24 cas ont été étudiés selon la méthode annoncée précédemment (chapitre III).

L'analyse des différents paramètres histologiques retenus se schématise comme suit :

2.1 - Lésions mésenchymateuses

2.1.1 - Au niveau portal :

- la fibrose reste un dénominateur commun de ces lésions. Elle est discrète dans 3 cas (12,6 %) correspondant aux hépatites aiguës, modérée avec remaniements de l'espace porte dans 11 cas (45,8 %) et devient intense avec extension lobulaire dans 10 cas (41,6 %) ; ceux-ci étant superposables aux cirrhoses et hépatites chroniques agressives.

- l'infiltrat inflammatoire portal se répartit comme suit :

DENSITE	TYPE CELLULAIRE		
	Lymphocytes Plasmocytes	Polynucléaires Eosinophiles	Histocytes
0	0 -	3 - 12,5 %	0 -
1	9 - 37,5 %	13 - 54,2 %	17 - 70,8 %
2	15 - 62,5 %	8 - 33,3 %	7 - 29,2 %

Cet infiltrat est donc toujours de type lymphoplasmohistiocytaire et comprend des polynucléaires éosinophiles dans 21 cas (87,5 %).

Paul, dans son étude de 15 observations n'a retrouvé que 14 % de polynucléaires éosinophiles (126). Contrairement à Hillion (71) nous n'avons observé aucun cas de péricholangite.

INTENSITE	FIBROSE					
	Dissécante Péripor-tale en tractus	Stellaire Dissécante	Septale Porto-Portale	Septale Porto-Cen-trale	Septale Centro-Cen-trale	Annu-laire
	%	%	%	%	%	%
0	10 - 41,7	4 - 58,3	7-29,2	11-45,8	21-87,5	11 - 45,8%
1	10 - 41,7	8 - 33,3	13-56,2	12 - 53	3-12,5	6-25
2	4 - 16,6	2 - 8,4	4-16,6	1 -4,2	0 -	7-29,2

On constate qu'en dehors de ces aspects de fibrose centrosushépatique (3 cas), la fibrose lobulaire reste un élément très fréquent dans le tableau histologique des hépatites à la Clométacine, avec en particulier 14 cas (58,3%) comprenant une fibrose dissécante périportale en tractus et 17 cas (72,8 %) de fibrose septale portoportale.

Les 13 cas (56,2 %) de fibrose annulaire correspondent aux tableaux de cirrhose constituée, complétés de deux cas d'hépatites chronique active à tendance cirrhogène et d'un cas d'hépatite aigüe bénigne avec formation de septa par collapsus réticulinique (septa passifs - cas n°1).

Cette fibrose semble parfois d'installation très rapide comme le confirment certains délais d'apparition (exemple d'une cirrhose développée en trois mois dans le cas n° 8 dont l'imputabilité intrinsèque est élevée C2, S2, I2).

L'infiltrat inflammatoire lobulaire (images de satellitoses, est présent dans 20 cas (83,4 %) mais toujours associé à un infiltrat inflammatoire portal.

La topographie de cet infiltrat peut se détailler ainsi :

DENSITE	TOPOGRAPHIE	
	PREDOMINANCE PERI-CENTRO LOBULAIRE	PREDOMINANCE LOBULAIRE PARAPORTALE
0	9 cas - 37,5%	19 - 79,2%
1	14 cas - 58,3%	5 - 20,8%
2	1 cas - 4,2%	0 -

soient, au total : 15 cas de topographie péricentrolobulaire prédominante (62,5%).

Aucun véritable granulome épithélioïde n'a été mis en évidence, ce qui semble être en désaccord avec certains auteurs comme HILLION (71). En fait, leur description ("territoires fibreux infiltrés de cellules inflammatoires à prédominance lymphocytaire, adoptant parfois une disposition nodulaire") ne correspond pas véritablement à la définition anatomopathologique des hépatites médicamenteuses mais représentent plutôt un simple ilôt d'éléments lymphohistiocytaires développé à l'emplacement d'une cellule hépatique nécrosée.

- Les lésions de <u>périportite</u> avec atteinte de la lame bordante hépatocytaire restent discrètes dans 4 cas (16,7%) et modérées à importantes dans 13 cas (54,1%) soit au total 17 cas positifs (70,8%) ce qui est superposable à l'agressivité des hépatites chroniques et des cirrhoses présentant des stigmates d'activité et au sein desquelles quelques espaces portes sont reconnaissables.

- L'exploration de <u>l'espace de Disse</u> fait découvrir 20 cas (85,4%) d'hyperplasie des cellules de Küppfer.

2.1.3 - Lésions des veines centrolobulaires :

- elles sont atteintes d'un épaississement fibreux pariétal sans sténose de la lumière dans 20 cas (83,3%) mais ne présentent jamais de thrombose.

2.2 - Lésions parenchymateuses

2.2.1 - Lésions heptocytaires

- le type des lésions se répartit selon le tableau suivant :

INTENSITE	TYPE DE LESION				
	CLASSIFICATION	BALLONISATION	NECROSE ACIDOPHILE (corps de COUNCILMAN)	NECROSE AUTOLYTIQUE	PLASMODES MULTINUCLEES
0	8 - 33,3%	11-45,8%	3 - 12,5%	16 - 66,6%	20-83,2%
1	6 - 25%	11-45,8%	13 - 54,2%	8 - 33,3%	2- 8,4%
2	7 - 29,2%	2- 8,4%	7 - 29,2%	0 -	2- 8,4%
3	3 - 12,3%	0 -	1 - 4,2%	0 -	0-

INTENSITE	TYPE DE LESION			
	Régénération Ortho-plasique	Régénération Micro-nodulaire	Noyaux Glyco-géniques	Dégénérescence Granulo-vacuolaire
0	8 - 33,3%	10 - 41,7%	16-66,6 %	7 - 29,7%
1	12 - 50%	11 - 45,8%	7-29,2	14 - 58,3%
2	3 - 12,5%	2 - 8,4%	1-4,2%	3 - 12,5%
3	1 - 4,2%	1 - 4,2%	0 -	0 -

Nous constatons donc globalement 16 cas de clarification hépatocytaire (66,6%) le plus souvent répartis en nappes arrondies, fréquemment péri-centrolobulaire. Les hépatocytes présentent un cytoplasme pâle, homogène, faiblement éosinophile.

Le noyau est souvent refoulé en périphérie. De telles modifications correspondent à un phénomène d'induction enzymatique (45) se traduisent au niveau ultrastructural par une dilatation des citernes du réticulum endoplasmique (167). Ces remaniements ne sont pas spécifiques d'une hépatite toxique et peuvent s'observer lors d'hépatites alcooliques ou d'hépatocarcinomes (126).

13 cas de ballonisation (54,2%) sont observés. La Nécrose autolytique reste peu importante avec 8 cas (33,3%) par rapport aux 21 cas (87,5%), de nécrose acidophile à laquelle elle est par ailleurs, constamment associée.

Ces lésions sont le plus souvent ponctuées (13 cas - 54,2%) parfois parcellaires (7 cas - 29,2%) et rarement massives (1 cas - 4,2%).

Les plasmodes (cellules géantes multinucléées), n'ont été retrouvées que dans 4 cas (16,8%), parfois surchargées par une importante cholestase (cas n° 3).

La litterature médicale en décrit de nombreux cas, (Bars : 9, Chaignon : 38, Furet : 61, Goldfarb : 67, Lamouliatte : 86, Mounin : 116, Pennarum : 127, Pessayre : 129, Petit : 130, Poitrine : 135, Ranchère : 142, Richey : 143, Tassou : 160, Voigt : 165), certains auteurs allant même jusqu'à accorder une spécificité à cet argument histologique vis à vis de la Clométacine.

Du fait de leur relative rareté et de leur présence possible au sein d'autres pathologies comme les hépatites non A - non B (Spichtin : 155) ou les hépatites néonatales (Montgomery : 117), il semble que ce critère ne puisse être considéré comme spécifique en dehors du contexte clinique.

Néanmoins, leur découverte au sein d'un tableau histologique d'hépatite médicamenteuse doit faire suspecter en premier lieu la Clométacine, aucune autre molécule n'ayant à ce jour été signalée à l'origine de ce type de lésion.

D'un point de vue histogénétique, pour Pessayre (129) il s'agirait d'un trouble de division cellulaire secondaire à l'administration de Clométacine, pour Niang (122) ils seraient le témoin d'une régénération hépatocytaire anormale.

./...

Les explorations ultrastructurales (143), si elles ont permis d'éliminer l'hypothèse d'une juxtaposition cellulaire, n'ont pu déterminer s'il s'agissait de fusions cellulaires ou d'endomitoses (caryodiérèse sans cytodiérèse).

- Topographiquement, les lésions hépatocytaires prédominent aux zones péricentrolobulaires (21 cas soient 87,5%), ces résultats sont légèrement supérieurs à ceux de Paul (125) Bars (9) et Niang (122).

Le tableau suivant résume les topographies :

INTENSITE	TOPOGRAPHIE			
	NECROSE PONCTUEE PERI-CENTRO-LOBULAIRE	NECROSE PONCTUEE MEDIO-LOBULAIRE	NECROSE PONCTUEE DE LA LAME BORDANTE	NECROSE PARCELLAIRE
0	3 - 12,5%	16 - 66,7%	7 - 29,2%	16 - 66,7%
1	21- 87,5%	8 - 33,3%	17 - 70,8%	8 - 33,3%

La nécrose s'étend dans 8 cas (33,3%) aux zones paraportales. La lame bordante hépatocytaire est atteinte dans 17 cas (70,8%).

Dans 8 cas (33,3%) ces lésions sont plus intenses, de type parcellaire.

Enfin, dans le cas de l'hépatite aigüe intense (observation n° 26) ces lésions, développées en cirrhose éthylique ancienne, apparaissent comme susmassives ou massives, détruisant la quasi-totalité du lobule.

N'ont été signalés que 8 cas avec aspect de noyaux glycogéniques (33,3%) ainsi que 17 cas de dégénérescence granulovacuolaire (70,8%). Aucun signe histologique d'atteinte virale (noyaux sableux, hépatocytes en verre dépoli) n'a été observé.

En revanche, les lésions hépatocytaires se sont accompagnées dans un cas (N° 26) de corps de Mallory.

2.2.2 - La surcharge est représentée par :

- 15 cas de cholestase intracellulaire (62,5%) ;
- 4 cas de cholestase avec microthrombi biliaires (16,7%) ;
- 5 cas de stéatose macrovacuolaire (20,8%) ;
- 4 cas de stéatose microvacuolaire (16,7%) ;
- 5 cas de sidérose (20,8%) ;

2.3 - Nous avons remarqué qu'il existe une bonne corrélation :

- entre la densité de l'infiltrat inflammatoire et l'intensité de la clarification hépatocytaire,

- entre la densité de l'infiltrat inflammatoire et les phénomènes de nécrose acidophile,

- entre la nécrose parcellaire et le stigmates de régénération.

Les rares cas présentant des cellules géantes correspondent toujours à des lésions d'Hépatite chronique active ou de cirrhose présentant des signes d'activité. De tels éléments sont de nature à confirmer l'hypothèse d'un mode particulier de régénération comme l'évoque Niang (122).

2.4 - Associations lésionnelles et diagnostic différentiel

2.4.1 - association avec un autre médicament à risque hépatotoxique :

dans l'observation n° 25, la Clométacine et l'Alphaméthyldopa (Aldomet*) possèdent la même imputabilité intrinsèque I1. Les hépatites à l'Alphaméthyldopa sont, elles aussi, histologiquement peu spécifiques ; on sait cependant par Martin (103) que l'infiltrat inflammatoire contient des cas polynucléaires éosinophiles et que la cholestase est très fréquente, associée aux lésions hépatocytaires.

L'analyse histologique du cas n°25 retrouve de nombreux polynucléaires éosinophiles dans l'infiltrat inflammatoire ; en revanche, il n'existe pas de cholestase. Ces deux arguments histologiques, bien que non spécifiques, tendraient à faire évoquer en premier lieu la Clométacine dans la responsabilité des lésions.

2.4.2 - association de la Clométacine à une hépatopathie ou à une intoxication alcoolique :

Cette association, retrouvée dans les observations n°s 4, 23 et 26, pose un problème d'imputabilité.

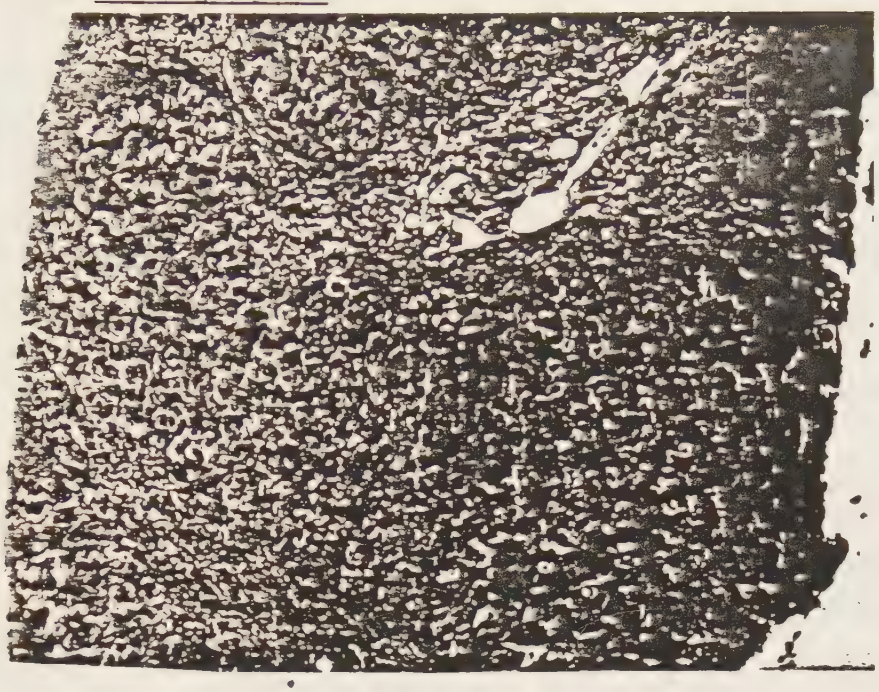
En pratique, aux lésions histologiques dues à l'alcool (comme les corps de Mallory du dossier n° 4), s'associent des critères évocateurs d'une hépatite médicamenteuse (cf. § 3 et 4 - Chapitre V) avec, en particulier, un infiltrat inflammatoire comprenant de nombreux polynucléaires éosinophiles.

2.4.3 - Problème du diagnostic différentiel sur la cirrhose biliaire primitive :

Le cas n°27 présente un taux d'anticorps anti-mitochondries positif au 1/100ème.
Malgré cet argument biologique, l'analyse histologique va permettre d'orienter le diagnostic vers la Clométacine ; en effet, l'absence d'atteinte des canaux biliaires (en particulier les canaux biliaires d'un diamètre supérieur à 50 microns), l'existence et la topographie des importantes lésions hépatocytaires (nécrose acidophile, atteinte péricentrolobulaire prédominante) ainsi que la présence de polynucléaires éosinophiles dans l'infiltrat inflammatoire sont beaucoup plus évocateurs d'une hépatite médicamenteuse due à la Clométacine, que d'une cirrhose biliaire primitive.

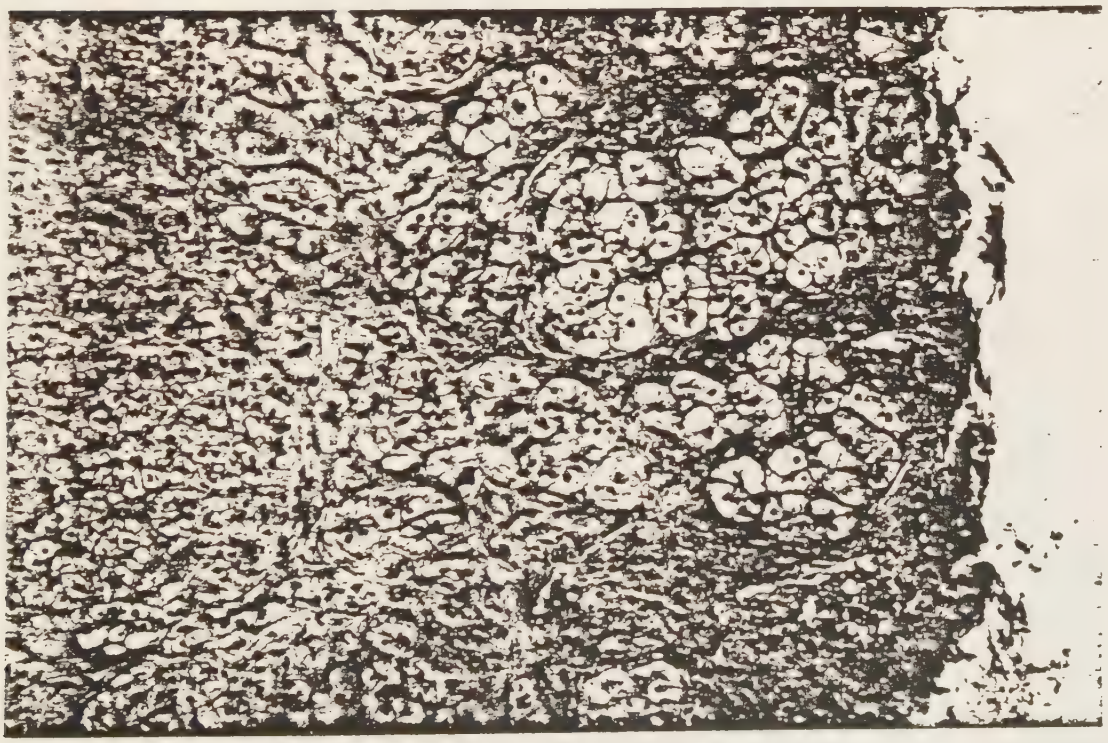
En tout état de cause, de telles observations rappellent, s'il en était besoin, le danger d'associer les médicaments à risque hépatotoxique entre eux ou à tout type d'hépatopathie chronique antérieure.

2.5 Iconographie -



Cirrhose constituée avec signes d'agressivité (corps de Councilman et infiltrat inflammatoire portal et lobulaire)

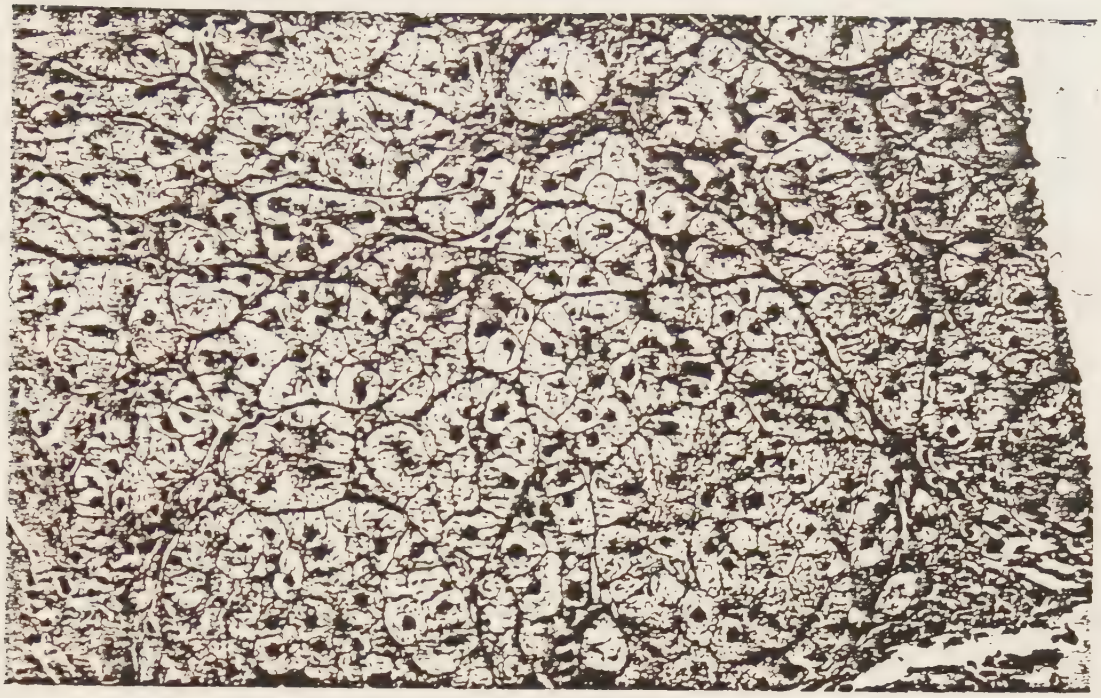
Photo n° 1 - H.E.S.



Fibrose nodulaire mutilante, inflammatoire avec ilôts de régénération micronodulaire et clarification hépatocellulaire

Photo n° 2 - H.E.S.

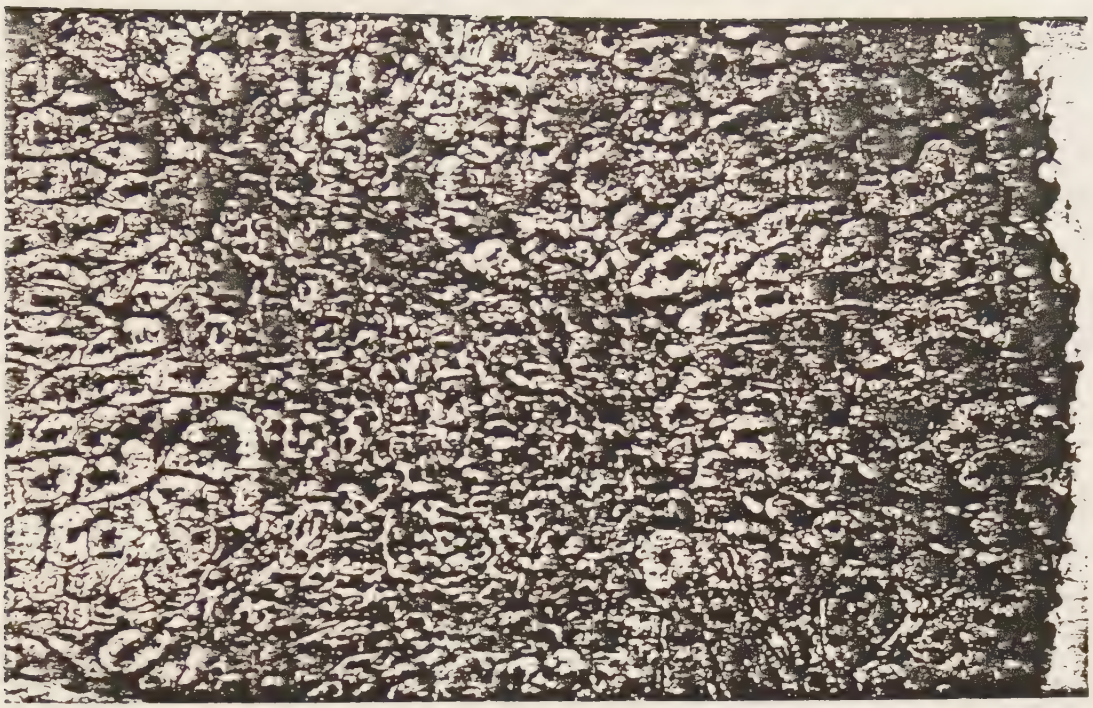
./...



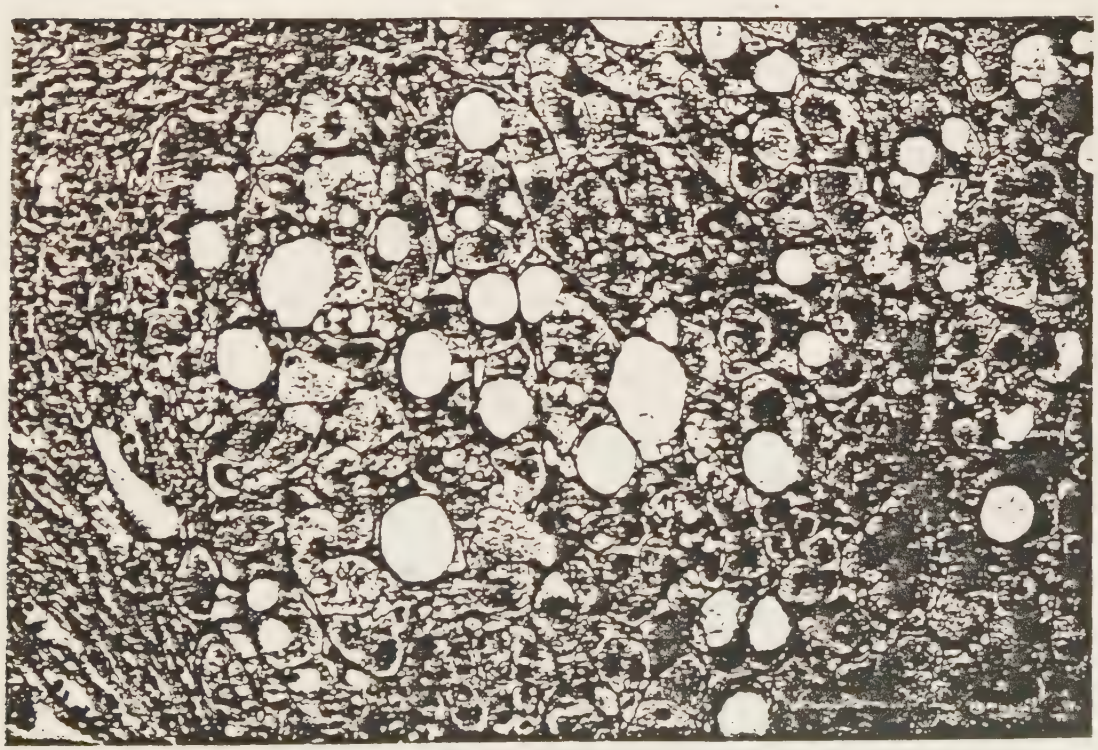
Clarification, ballonisation et régénération micronodulaire des hépatocytes
Photo n° 3 - H.E.S.

Régénération micronodulaire - Mise en évidence des fibres réticuliniques.
Photo n° 4 - Réticuline

./...

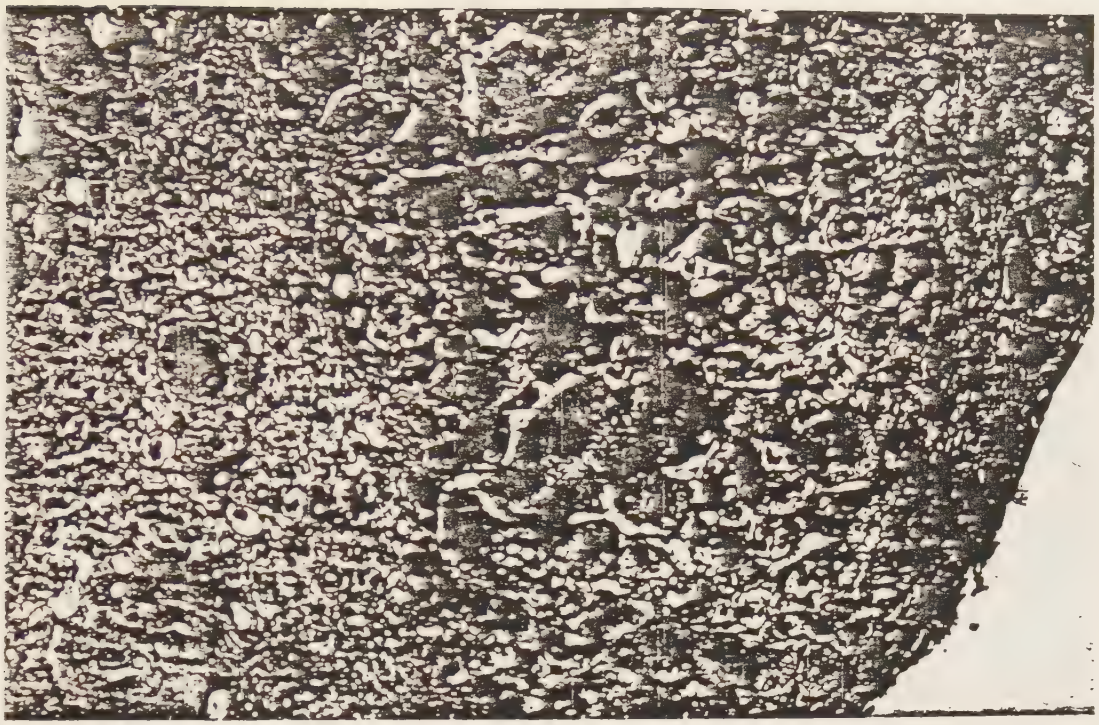


Espace porte inflammatoire avec atteinte de la lame bordante hépatocytaire
(Nécrose acidophile et corps de Councilman)
Photo n° 5 - H.E.S.

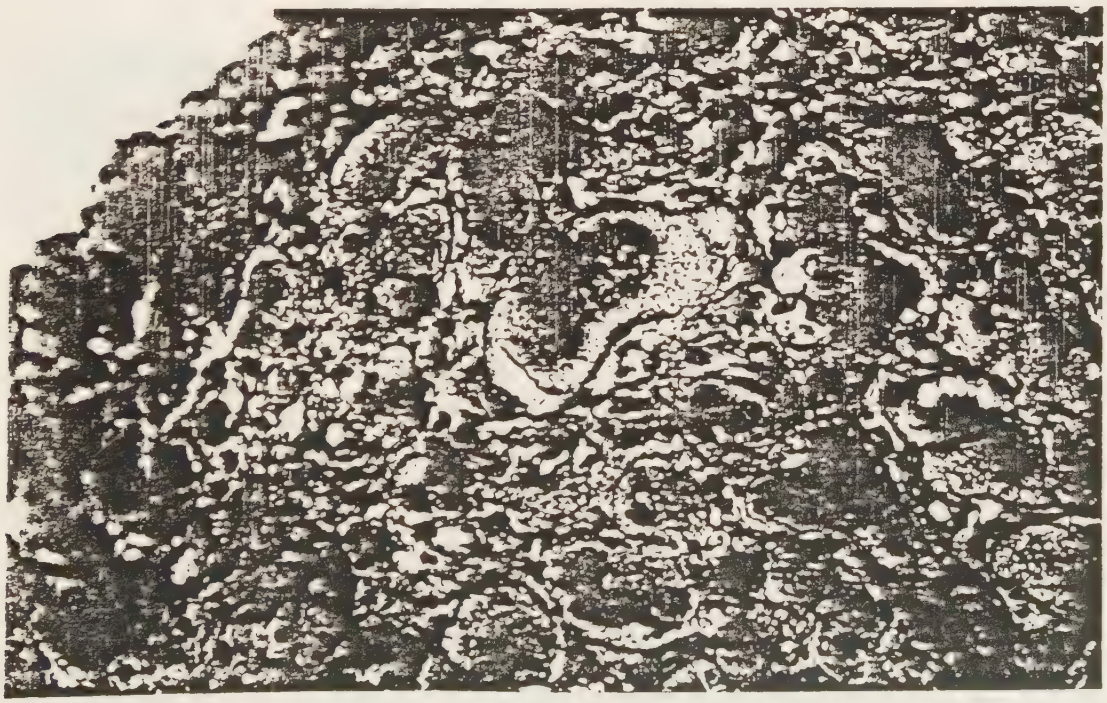


Ballonisation, clarification, nécrose autolytique et acidophile, stéatose macrovacuolaire et cholestase
Photo n° 6 - H.E.S.

./...

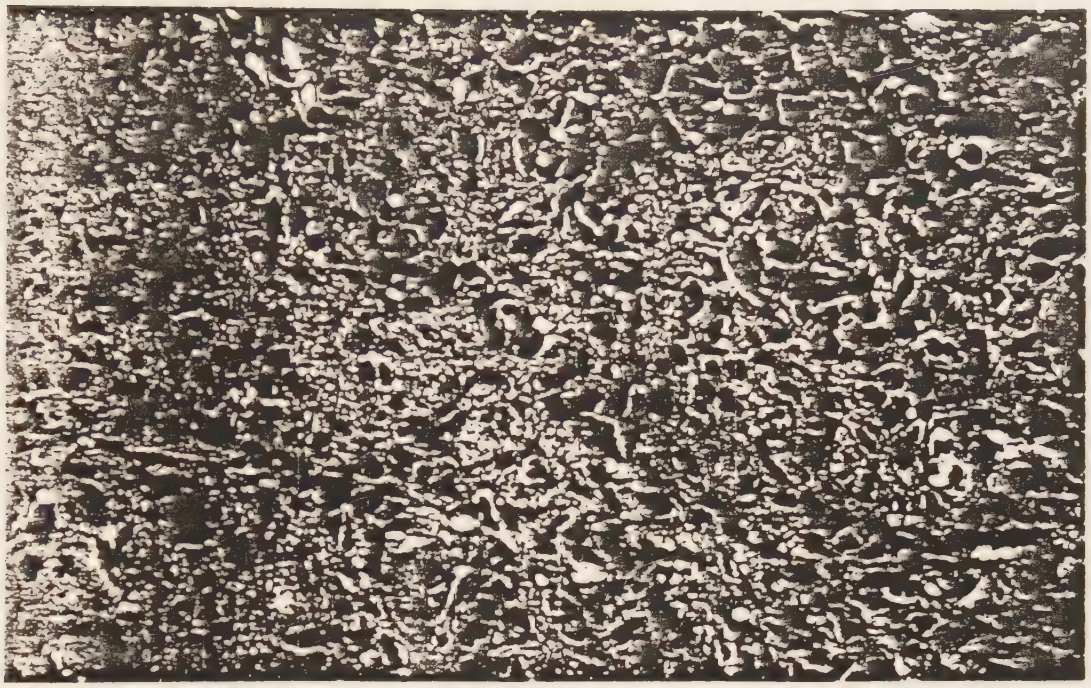


Cellules géantes multinucléées, nécrose acidophile et infiltrat inflammatoire portal marqué.
Photo n° 7 - H.E.S.

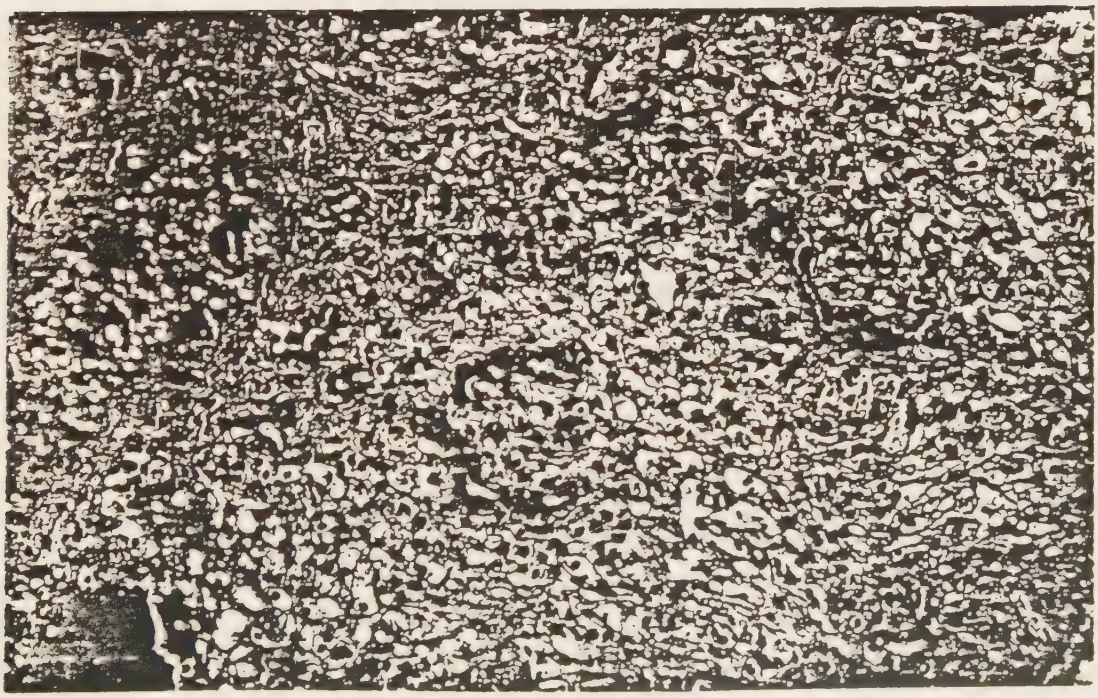


Cellules géantes multinucléées surchargées par la cholestase
Photo n° 8 - H.E.S.

./...



Néocanalicules biliaires au sein d'un espace porte fibrosé et inflammatoire
Photo n° 9 - H.E.S.



Infiltrat inflammatoire portal comprenant de nombreux polynucléaires éosinophiles.
Photo n° 10 - H.E.S.

./...

3 - Aperçu synthétique des résultats

3.1 - Classification

Lorsqu'on rassemble ces différentes lésions, les 24 cas d'hépatites se répartissent de la façon suivante, dans le cadre de la classification générale des hépatites :

- Hépatite aigüe bénigne (HAB) - 2 cas soit 8,4%
- Hépatite aigüe massive (HAM) - 1 cas soit 4,2%
- Hépatite chronique persistante (HCI) - 2 cas soit 8,4%
- Hépatite chronique modérément agressive (HCII) - 5 cas soit 20,8%
- Hépatite chronique agressive (HC III) - 4 cas soit 16,6%
- Cirrhose avec signes d'agressivité (HC IV A) - 9 cas soit 37,4%
- Cirrhose stabilisée (HC IV B) - 1 cas soit 4,2%

Au total on retrouve donc :

- 11 cas d'hépatites chroniques (45,8%)
- 10 cas de cirrhoses (41,6%)
- 3 cas d'hépatites aigües (12,5%)

Ces résultats sont superposables à ceux de tous les cas ayant bénéficié d'une ponction-biopsie hépatique et supérieurs à ceux de l'étude générale des 234 observations (32% d'hépatites chroniques, 5% de cirrhoses et 51% d'hépatites aigües), ceci en raison même de l'indication du geste biopsique, réalisé plus tard ou pour des tableaux cliniques plus graves.

La littérature médicale rapporte peu d'articles précis (Lamouliatte : 88) quant aux lésions anatomiques. Ils ne concernent que des cas isolés ou de petites séries.

La synthèse de ces études, établie par Lamouliatte (88) retrouve 65% d'hépatites aigües, 31% d'hépatites chroniques et 4% de cirrhoses.

3.2 - Critères histologiques évocateurs d'une hépatite médicamenteuse au sein de ces hépatites

Ces critères sont :

3.2.1 - Au niveau du mésenchyme :

- un infiltrat inflammatoire abondant, constant avec fréquents polynucléaires éosinophiles (21 cas soit 87,5%) ;
- une topographie péricentrolobulaire prédominante de l'infiltrat (15 cas soit 62,5%)

3.2.2 - Au niveau du parenchyme :

- la ballonisation 16 cas (66,7%) et la clarification 13 cas (54,2%) évoquant une induction enzymatique ;
- la topographie péricentrolobulaire des lésions hépatocytaires (21 cas soit 87,5%) avec images de nécrose ponctuée, voire parcellaire, disposées concentriquement par rapport aux veines centrolobulaires ;
- l'abondance de la cholestase (19 cas soit 79,2%)

4 - CONCLUSION

En pratique, que peut-on attendre de la ponction-biopsie de foie dans une hépatite, en dehors du contexte ?

D'un strict point de vue morphologique :

4.1 - Les hépatites médicamenteuses sont peu spécifiques

4.2 - Un certain nombre de lésions histologiques peuvent toutefois orienter vers une étiologie médicamenteuse. Ce sont :

- l'abondance des polynucléaires éosinophiles dans l'infiltrat inflammatoire portal et lobulaire ;

- la topographie péricentrolobulaire prédominante des lésions hépatocytaires ;

- la cholestase associée.

4.3 - Dans l'hypothèse ou une hépatite médicamenteuse est probable, l'aspect "caricatural" des lésions (l'hépatite à la Clométacine pourrait être prise comme le type de description d'une hépatite médicamenteuse), la rapidité d'installation de la fibrose et la présence de cellules géantes multinucléées doivent faire suspecter en priorité la Clométacine.

4.4 - En l'absence de ces signes histologiques, la ponction-biopsie de foie est peu discriminative dans le diagnostic étiologique d'une hépatite médicamenteuse, en revanche, elle constitue un examen de choix dans le diagnostic différentiel d'autres affections et permet seule d'établir un pronostic lésionnel, ceci surtout si elle est renouvelée après six mois d'évolution.

C H A P I T R E N ° V :

MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE

MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE

1 - La plupart des auteurs (4 - 12 - 28 - 39 - 40 - 48 - 61 - 80 - 107 - 156 - 168) s'accordent pour définir trois types d'hépatotoxicité.

1.1 - Toxicité directe.
Reproductible, prévisible, dose-dépendante dont le type de description est la toxicité due au tétrachlorure de carbone (CCl4), directement agressif sur l'hépatocyte.

1.2 - Toxicité par l'intermédiaire d'un métabolite actif formé par oxydation ou conjugaison.
Exemple : toxicité liée à l'Alpha méthyl dopa (ALDOMET*), Halothane*. Un tel phénomène survient lorsque le système glutathion, détoxicant majeur, est dépassé.
Le métabolite peut se combiner irréversiblement (liaison covalente) aux constituants de l'hépatocyte (protéines, acides nucléiques) et provoquer l'hépatite.
Cette toxicité varie selon :

- l'importance de l'équipement enzymatique (diminué par l'existence d'une pathologie hépatique).
- la présence d'interactions médicamenteuses (induction enzymatique) qui augmente les proportions du métabolite actif.

1.3 - Toxicité par phénomènes d'hypersensibilité (immunoallergique ou hypersensibilité) :
- soit par le biais d'un haptène (le médicament ou l'un de ses métabolites) se couplant à une protéine hépatocytaire et déclenchant une réponse immunitaire.

- soit la toxicité directe du métabolite ou du médicament, provocant une lésion hépatocytaire, modifie le tableau antigénique et déclenche une réaction d'autoimmunité qui aggrave la lésion initiale.

Ce type de toxicité survient souvent :
- sur des antécédents dysimmunitaires (asthme, tyroïdite, anémie hémolytique)
- de façon rare, non dose-dépendante, non reproductible (délai de une à plusieurs semaines).

Son évolution est imprévisible, accompagnée de manifestations d'hypersensibilité (éosinophilie, éruption, fièvre, présence d'autoanticorps).

./...

Les récidives sont plus précoces et plus violentes après réintroduction du médicament.

2 - En ce qui concerne le Dupéran*.

De nombreux auteurs (10-67-88-94-100-127-156-160) ont plaidé pour un mécanisme de type immunoallergique en raison :

- de la rareté relative des atteintes par rapport à la Clométacine (1/60 000)
- de la non reproductibilité chez l'animal
- de délais raccourcis lors de la réinduction
- de la présence d'autoanticorps
- de l'existence d'atteintes hématologiques associées (thrombopénies ou plus rare, anémies hémolytiques dans les types chroniques) (12 - 115 - 148)

A ces arguments, nous ajouterons la fréquence de l'hyperéosinophilie sanguine, retrouvée par ailleurs dans tous les types histologiques ; et nous opposerons des arguments en faveur d'une étiologie toxique :

- la relation quantité totale absorbée, délai d'apparition et effet secondaire.
- la possibilité de lésions rénales associées (12 - 40 - 61 - 75 - 116 - 123 - 124)
- la topographie péricentrolobulaire prédominante des lésions (zone riche en cytochrome P450) (107).

Un métabolite réactif toxique pourrait se comporter comme un haptène vis à vis de constituants hépatocellulaires démasqués par une toxicité directe, (présence d'anticorps anti muscle lisse) et déclencher une réponse de type autoimmunitaire (128) autoentretenue et donc passant à la chronicité.

EN CONSEQUENCE :

On peut admettre l'association des deux mécanismes sans pouvoir préciser la chronologie de survenue de l'un ou l'autre des mécanismes, d'autant plus qu'actuellement, aucune étude probante de toxicité chez l'homme n'a été pratiquée, et qu'il n'existe en particulier aucune étude de pharmaco-cinétique chez le sujet âgé.

C H A P I T R E N° V I I

C O N C L U S I O N

C O N C L U S I O N

Les hépatites au Dupéran* apparaissent du fait des indications et donc de la durée du traitement, comme une pathologie de la femme âgée.

Ces hépatites sont aigües (bénignes ou graves) ou le plus souvent chroniques, et peuvent évoluer vers la cirrhose.

Elles semblent dose et délai-dépendantes, en particulier en ce qui concerne l'agressivité et la chronicité. Il n'existe pas de gravité particulière rapportée à la forme galénique (normale en longue durée).

Le type clinique est celui d'une hépatite ictérique, fébrile, prurigineuse. Ces hépatites peuvent évoluer à bas bruit vers la chronicité et se révéler par des épisodes aigus.

Les atteintes aigües, massives (fulminantes) représentent 4 % des cas, soit près de la moitié de la mortalité, et sont mal prévisibles.

Biologiquement, le chiffre des aminotransférases est très élevé, supérieur à 10 fois la normale ; celui des phosphatases alcalines supérieur à 2 fois la normale. L'hyperéosinophilie existe dans la moitié des cas et semble très fréquente dans les hépatites chroniques. La positivité des anticorps antimuscle lisse, plus fréquente dans les hépatites chroniques, reste évocatrice mais doit être associée au contexte clinique pour orienter le diagnostic.

L'analyse histologique des 24 lames de ponction-biopsie hépatique permet de classer les lésions en hépatites aigües (12,6%), hépatites chroniques (45,8%) et cirrhoses (41,6%) ; ainsi que, dans la plupart des cas, d'affirmer l'origine toxique des lésions. Les plasmodes multinucléées sont rares (16,8%) mais, dans le contexte clinique, très évocateur d'une atteinte au Dupéran*. En leur absence, seuls quelques éléments permettront d'orienter les recherches étiologiques vers le Dupéran* ; ce sont : l'intensité des lésions parenchymateuses, la fréquence et la rapidité d'installation de la fibrose, la présence de polynucléaires éosinophiles (87,5%) dans l'infiltrat inflammatoire et l'abondance de la cholestase (62,5%).

La ponction-biopsie hépatique reste, en outre, le seul moyen d'investigation susceptible d'établir un pronostic lésionnel. Ceci surtout si elle est renouvelée à 6 mois d'évolution.

Les décès réellement imputables au Dupéran* représentent 7 % des dossiers.

./...

Les facteurs de gravité sont :

- l'hépatopathie antérieure chronique (éthylique ou autre),

- la persistance du traitement au cours de l'hépatite, quelque soit le signe évocateur de celle-ci,

- la réinduction,

- les signes cliniques antérieurs d'intolérance au Dupéran* comme les nausées, l'hyperéosinophilie et le prurit.

L'étude de l'incidence des hépatites au Dupéran* au cours de ces 10 dernières années montre qu'après avoir atteint un record en 1981 (recyclage des cas antérieurs), cette incidence reste stable malgré une meilleure connaissence de ce type d'accident et aux contre-indications et mises en gardes du dictionnaire Vidal. Il reste cependant un risque non prévisible d'hépatites aigües mortelles.

La physiopathologie de ces hépatites semble de type mixte, toxique et immunoallergique, sans qu'il soit actuellement possible d'en préciser le schéma exact.

D'un point de vue thérapeutique, l'efficacité de la corticothérapie n'a pas été démontrée, seul l'arrêt de la clométacine permettra l'amélioration du tableau clinique. En conséquence, il semble licite de restreindre les indications aux anti-inflammatoires non stéroïdiens courants dans les douleurs ostéoarticulaires ou neurologiques, de faire pratiquer un bilan hépatique (dosage des aminotransférases) avant tout traitement, renouvelé par des contrôles mensuels, de contre-indiquer la prescription du Dupéran* dans tous les types d'hépatopathies chroniques (autoimmune, éthylique, virale ou médicamenteuse) et d'éviter les associations avec des molécules à risque hépato-toxique.

Enfin, compte tenu de la dose dépendance et du délai moyen d'apparition, il serait souhaitable de limiter le traitement à une durée maximale de 6 mois ou à une dose totale ingérée de 100 grammes.

C H A P I T R E N ° V I I I

B I B L I O G R A P H I E

./...

1 - ABADIA R., CHRISTOFOROV B., JAMMET P.
Les hépatites toxiques duex aux antiinflammatoires non-stéroidiens.
Entretiens de Bichat:thérapeutique. 1984; 124-128

2 - ALBIN H., PERE J.C., BEGAUD B., DANGOUMAU J.
Hépatites médicamenteuses et imputabilité.
Thérapie. 1981; 36:477-482

3 - ALQUIER-VAUTRAVERS L., ROUX H., VAUTRAVERS P.
Les antiinflammatoires non-stéroidiens.
Cahiers méd. 1982; 13:715-741

4 - AMOURETTI M., BOISSEAU A., BOISSEAU C., COUZIGOU P., FAUCHER P., BERAUD C.
Les hépatites actives médicamenteuses.
Concours méd. 1980; 102,32:4541-4547

5 - ANTILLE J.C., PORTMANN B., MACH R.S.
Pathologie d'actualité : les granulomes hépatiques.
Ann. méd. int. 1973; 124;6-7:493-499

6 - BABANY G., PESSAYRE D.
Les hépatites dues aux nouveaux antiinflammatoires non-stéroidiens.
Gastroenterol. clin. biol. 1984; 8:523-529

7 - BACLE B., BOURDON R.
Dosage de la clométacine dans les liquides biologiques par chromatographie gazeuse et capture d'électrons.
Ann. biol. clin. 1976; 36:45-50

8 - BANWARTH B., NETTER P., TRECHOT P., FAURE G., LARMINAUX F., ROYER R.J., POUREL J.
Les effets indésirables des antiinflammatoires non-stéroidiens.
Thérapie. 1984, 39:565-569

9 - BARS L., BEAUGRAND M., CALLARD P., FERRIER J.P.
Un autre aspect histologique de l'hépatite à la clométacine.
Gastroentérol. clin. biol. 1981; 11;5:1064-1065

10 - BEAUGRAND M.
Hépatites à la clométacine.
Le concours méd. 1984; 106;20:1871-1874

11 - BEGAUD B., EVREUX J.C., JOUGLARD J., LAGIER G.
Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments.
Thérapie. 1985; 40:111-114

12 - BENARBIA S., LANG P., MOUSSEAU E., MARTIN B., FRIES D.
Atteinte hépato-réno-médullaire au cours d'un traitement par la clométacine.
Soc. Française de néphrol. 1984; communication du 7-5

13 - BENHAMOU J.P.
Drug-induced hepatitis:clinical aspects.
Hépatotoxicité médicamenteuse. FILLASTRE. 1986; 2:23-30

14 - BENOIST J.M.
Les médicaments de la douleur.
Rev. de méd. 1979; 18:901-910

15 - BENVENIST J., EDIGO J., GUTTIEREZ MILLET V., CAMUSSI G.
Detection of immediate hypersensitivity in rabbits by direct basophil degranulation.
J. allergy clin. immunol. 1977; 59;4:271-279

16 - BERNSTEIN R.M.
Diversity of auto-antibodies in HCA and CBP.
Clin. exp. immunol. 1984; 55;3:553-560

17 - BERTHELOT P.
Mechanism and prediction of drug-induced liver diseases.
Gut. 1973; 14:332-339

18 - BERTRAND L.
Le profil enzymatique des maladies du foie et des voies biliaires.
Nouv. pres. méd. 1981; 10;35:2897-2900

19 - BIANCHI E.
Liver biopsy interpretation in hepatitis presentation of critical morphology features used in diagnosis (glossary).
Pathol. res. and pract. 1983; 1:2-19

20 - BIOUR B., HAMEL J.D., WEISSENBURGER J., GARDIN M.E., CHEYMOL G.
Bilan des hépatites médicamenteuses recueillies en 10 ans par le centre de pharmacovigilance hospitalier Paris Saint-Antoine.
Thérapie. 1984; 39:501-502

21 - BIOUR M.
A microcomputer databank of hepatotoxic drugs.
Thérapie. 1985; 40;5:329-332

22 - BIRCHER J., BECKMANN J.
Extrahepatic drug toxicity in patients with liver disease.
Hepatotoxicité médicamenteuse. FILLASTRE.
1986; 22:311-320

23 - BOSS J.H., KOREN G., ROSENMANN E.
Semiquantitativ determination of liver specific antigen in the urine of rats with toxic hepatic necrosis.
Act. hepatogastroent. 1979; 26:457-462

24 - BOUR B.
Hépatites médicamenteuses.
Thèse; Paris Pitié Salpétrière. 1982

25 - BOUVET B., BRETTE R., TREPO C., EVREUX M.
Les aminotransférases et leurs facteurs de variation.
J. de méd. de Lyon. 1985; 66:337-346

26 - BRAILLON A., CAPRON J.P., QUICHAUD J.
Hépatite aigüe à la clométacine.
Intérêt du dosage des anticorps anti-noyaux et anti-muscle lisse.
Gastroentérol. clin. biol. 1983; 7;3:23-24

27 - BRETEDEAU C.
Hépatites à la clométacine.
Thèse; Nantes. 1981

28 - CACHIN M.
Hépatites toxiques et médicamenteuses.
Encycl. méd. chir. 1977; 7;7015:M10

29 - CALMUS Y.
Critères actuels orientant vers l'origine médicamenteuse d'une hépatite.
Thérapie. 1984; 39:477-485

30 - CALMUS Y., BARBARE J.C., PETIT J., POUPON R., DARNIS F.
Foie et médicaments.
Cahiers méd. 1983; 8,17:1013-1021

31 - CANET B., BIGARD M.A.
Les hépatites granulomateuses.
M.a.j. d'hépatogastroent. 1978; 5;1:13-20

32 - CAPELL H.A., RENNIE J.A.N., ROONEY P.J., MURDOCH R.M., HOLE D.J., DICK W.C., WATSON BUCHANAN W.
Une nouvelle méthode d'évaluation des antiinflammatoires antalgiques non stéroidiens dans la polyarthrite rhumatoide.
Journal of rheumatology. 1979; 6;5:2-7

33 - CAROLI J.
Foie et médicaments.
Gaz. méd. de France. 1979; 12:1179-1181

34 - CAROLI J., BIDET A., PARAF A.
Foie et médicaments.
Précis des maladies du foie. MASSON. 1975; 456-468

35 - CAROLI J., OPOLON P.
Hépatites cholestatiques médicamenteuses.
Rev. du prat. 1968; 28;1:2279-2289

36 - CARUANA A., ANDRE C., ZAFRANI E.S., SAINT-MARC GIRARDIN M.F., METREAU J.M., DHUMEAUX D.
Hépatites chroniques actives et anticorps anti-DNA natif. Association fréquente à la prise de médicaments hépatotoxiques.
Gastroentérol. clin. biol. 1983; 7;2:195

37 - CARUANA A., ANDRE C., ZAFRANI E.S, SAINT-MARC GIRARDIN M.F., METREAU J.M., DHUMEAUX D.
Serum antibodies against double-stranded DNA in chronic active hepatitis:an index of drug-induced liver hepatitis.
Lancet. 1983; 2:776

38 - CHAIGNON J.P., BARGE J.
Hépatite chronique active à la clométacine et antigène HLA B8.
Gastroentérol. clin. biol. 1983; 7;5:556

39 - CHARBONNIER A.
Excrétion de l'acide D-glucarique urinaire:une mesure de l'activité enzymatique hépatocytaire chez l'homme.
Vie méd. 1974; 2:1117-1122

39bis- CHARBONNIER A.
Les implications du foie dans l'activité et la toxicité des médicaments.
Vie méd. 1974; 10:1107-1114

40 - CHAVANET P., BLETTERY B., AUBE H., VIROT C.
Hépatonéphrite au cours d'un traitement à la clométacine.
Lyon méd. 1983; 250;20:407-409

41 - CHOSSEGROS P.
Les hépatites chroniques actives.
J. de méd. de Lyon. 1980; 61:365-369

42 - CHOUSTERMAN M., CHAPUT J.C., BUFFET C., GUEROULT N., ETIENNE J.P.
Analyse critique des résultats de la laparoscopie dans cent cas d'ictère.
Gastroentérol. clin. biol. 1977; 1:319-330

43 - CONSO F.
Critères pronostiques des hépatites toxiques aigües.
Méd. chir. dig. 1979; 8:459-461

44 - DANAN G., BABANY G.
Les hépatites dues aux antiinflammatoires non-stéroidiens.
Rev. prat. 1984; 6:245-248

45 - DARNIS F.
Métabolisme hépatique des médicaments et induction enzymatique.
Vie médicale. 1974; 10:1087-1104

46 - DE GROOT J.
A classification of chronic hepatitis.
Lancet. 1979; 2:626-628

47 - DEGOTT C., POTET F.
Intérêts de la ponction-biopsie hépatique dans le diagnostic le classement et le traitement des hépatites chroniques.
Ann. pathol. 1983; 3;1:5-18

48 - DELPRE G., KADISH U.
Mécanismes immunitaires au cours des hépatites médicamenteusés.
Gastroentérol. clin. biol. 1981; 5:222-227

49 - DERAEDT R., JOUQUEY S., BENZONI J., PETERFALVI M.
Inhibition of prostaglandin biosynthesis by non narcotic analgesic drug.
Arch. int. pharmacodyn. 1976; 224:30-42

50 - DESCHAMPS J.P., MIGUET J.P., VUITTON D., JOANNE C., ALLEMAND H., CARAYON P., BECHTEL P., GISSELBRECHT H.
Le métabolisme hépatique des médicaments au cours des cholestases intrahépatiques chez l'homme.
Gastroentérol. clin. biol. 1979; 3:439-446

51 - DIDAY M.
Les hépatites médicamenteuses.
J. de méd. de Lyon. 1980; 61:383-388

52 - DROTMAN R.B., LAWHORN G.T.
Serum enzym as indicator of chemically induced liver damage.
Drug chem. tox. 1978; 1;2:163-171

53 - EDGINGTON T.
Antihepatocyte antibodies and hepatitis.
Hepatology. 1984; 4;2:346-347

54 - EYQUEM A.
Exploration immunopathologique des hépatopathies.
Méd. chir. dig. 1980; 9;7:579-580

55 - FAIVRE J., KLEPPING C.

./...

Aspirine et foie.
M.a.j. d'hépato-gastro-ent. 1978; 4:19-20

56 - FAUERHOLD L., ASMAES S., RANEK L., SCHIOD T., TYGSTRUP N.
Signifiance of suspected "chronic agressiv hepatitis" in acute hepatits.
Gastroenterology. 1977; 73;3:543-548

57 - FAUVET R.
Classification des explorations fonctionnelles du foie.
Rev. prat. 1963; 13;10:1153-1158

58 - FEINBERG L.E.
Drug-induced hepatits.
Clin. use of drug. CHRIER A. 1981; 10:136-151

59 - FOURNIER P.E., MUZARD D.
Clométacine.
Nouv. pres. med. 1981; 10;21:1748-1749

60 - FREXINOS J.
Hépato-gastro-entérologie clinique.
Hépato-gastro-ent. clin. simep. FREXINOS J. 1983; 2* ed.

61 - FURET Y., BRETEAU M.
Accidents hépatiques à la clométacine.
Thérapie. 1984; 39:523-529

62 - GALLIEN A., ZAFRANI E.
La biopsie hépatique.
Ann. pathol. 1982; 2;1:71:78

63 - GEFFROY Y., SEGRESTIN M., ROPARTZ C., GILBERT D.
Le test de transformation blastique dans les hépatites médicamenteuses.
La pres. méd. 1979; 78;42:1844

64 - GERSON M., MOORE N.
Les hépatites médicamenteuses en pratique.
Rev. prescrire. 1985; 5,43:155-20

65 - GILLY R., GODDON R., LEHMAN M., PALIARD P., PROST G., VACHON A.
Les cirrhoses non alcooliques.
Cahiers méd. 1977; 3;10:545-596

66 - GIRARD M.
Hépatites cytolytiques d'origine médicamenteuse.
Rev. du prat. 1968; 18;15:2267-2277

67 - GOLDFARB G., PESSAYRE D., BOISSEAU C., DEGOTT C., BERAUD C., BENHAMOU J.P.
Hépatite à la clométacine.
Gastroentérol. clin. biol. 1979; 3:537-540

68 - GRIPPON P., HIRSCH-MARIE I., BIOUR M., LEVY V.G.
Les hépatopathies médicamenteuses en milieu hospitalier
Analyse rétrospective faite à partir de 46 cas rencontrés entre 1972 et 1982 dans une service d'hépatologie.
Thérapie. 1984; 39:503-507

69 - HECHT Y.
Hépatites médicamenteuses.
Gaz. méd. de France. 1979; 12:1201-1209

70 - HEUSGEM C., LAGIER G., LECHAT P.
Atteintes hépatiques.
Risque et maladie liée au médicament. HESGEM, LAGIER, LECHAT. 1978; 11:111-119

71 - HILLION D., FELSENHELD C., OBERLIN P., EUGENE C., BRUET A.
Péricholangite chez un adulte traité par clométacine.
Gastroentérol. clin. biol. 1983; 7:1038-1039

72 - HOMBERG H., ABUAF N., HELMY-KHAIL S., BIOUR M., POUPON R., ISLAM S., DARNIS F., LEVY V.G., OPOLON P., BEAUGRAND M., TOULET J., DANAN G., BENHAMOU J.P.
Drug-induced hepatitis associated with anticytoplasmic organelle antibodies.
Hepatology. 1985; 5;5:722-727

73 - HOMBERG J.C.
Principaux anticorps antitissus en hépatologie.
Méd. chir. dig. 1980; 9;7:573-577

74 - ISAL J.P., CAULIN C.
Le métabolisme hépatique des médicaments déductions thérapeutiques.
Gaz. méd. de France. 1979; 12:1191-1199

75 - JACQUOT C., HORNYCH A., D'AUZAC DE LA MARTINIE C., BARIETY J.
Insuffisance rénale aigüe par la clométacine. Rechute sous diclofenac. Inhibition de la synthèse des prostaglandines.
Rev. de méd. int. 1982; 3:439-451

76 - JAUBERT D.
Les hépatites médicamenteuses.
Rev. de méd. 1981; 22;26:1607-1612

77 - JEAN-PASTOR M.J., JOUGLARD J.
Bilan des accidents hépatiques médicamenteux recueillis par la pharmacologie française.
Thérapie. 1984; 39:493-500

78 - KANEDA H.
Toxic hepatitis induced by antiinflammatory agents.
Nippon rinsho. 1985; 43;6:1166-1171

79 - KEELING P.W.N., THOMPSON R.P.H.
Drug induced liver diseases.
British méd. j. 1979; 1:990-993

80 - KOCH H.K., GROPP A., OEHLERT W.
Drug-induced liver injury in liver biopsies of the years 1981 and 1983, their prevalence and type of presentation.
Path. res. pract. 1985; 179:469-477

81 - KUMAR DHAND A., LABRECQUE D.R., METZGER J.
Sulindac (Clinoril*) hepatitis.
Gastroenterology. 1981; 80:585-586

82 - LABAYLE D., LENOIR C., BUFFET C., CHAPUT J.C., ETIENNE P.
Hépatites actives d'origine médicamenteuse.
Nouv. pres. méd. 1979; 8;24:2013-2015

83 - LABORATOIRE CASSENNE
Dupéran* (clométacine).
Brochure. Lab. Cassenne. 1980; 1-20

84 - LABORATOIRE CASSENE
Dupéran* longue durée (clométacine).
Brochure. Lab. Cassene. 1980; 1-40

85 - LAGIER G.
Hépatopathies médicamenteuses.
Thérapie. 1984; 39:471-475

86 - LAMOULIATTE H., BECOUARN Y., DELTEIL L., QUINTON A., DE MASCAREL A.
Hépatite chronique active à la clométacine:un cas avec réintroduction.
Bordeaux méd. 1983; 16;15:821-822

87 - LAMOULIATTE H., QUINTON A., BECOUARD Y., DELTEIL L.
Clométacine, hépatite chronique active et marqueurs d'autoimmunité.
Gastroentérol. clin. biol. 1982; 6:615-616

88 - LAMOULIATTE H., QUINTON A., PEROUA J.J., DELTEIL L., DE MASCAREL A.
Clométacine et hépatite chronique active:un nouveau cas.
Bordeaux méd. 1984; 17:521-522

89 - LAROUSSE C.
Clométacine.
Nouv. pres. méd. 1981; 10:1748

90 - LARROQUE P., ROUE R., CONDAT J.M., BURLATON J.P., PORTAL B., CRISTAU P.
Cirrhose hépatique et clométacine.
Méd. et armées. 1982; 10;5:437-438

91 - LARVOR J.Y.
Deux observations d'hépatite à la clométacine.
Thèse;Brest. 1981

92 - LEICHTMAN G.A.
Foie et médicaments.
1981; 1-29

93 - LEMAIRE V.
Intérêt diagnostic des examens.
Concours méd. 1983; 105;13:1407-1408

94 - LENOIR C., LABAYLE D., BUFFET C., LAURIAT H., BLANCHON P., ETIENNE J.P.
Hépatite à la clométacine. Deux cas.
Nouv. prs. méd. 1978; 7;34:3035-3036

95 - LERY N., COHEN J., PAILLARD P.
Foie et toxiques.
Lyon phare. 1976; 27;1:43-48

96 - LUDVWIG J.
Drug effects on the liver a tabular compilation of drugs and drug-related hepatic diseases.
Dig. dis. and sciences. 1979; 24;10:785-796

97 - MACKAY I.R.
Immunological aspects of chronic activ hepatitis.
Gastroenterology. 1983; 3;5:724-728

98 - MACSWEEN R.N.M., ANTHONY P.P., SCHERRER P.J.
Hepatic injury due to drugs and toxins.
Pathol. of the liver. Churchill livingstone. 1979; 335-386

99 - MADDREY W.C., BOITNOTT J.K.
Drug-induced chronic liver deseases.
Gastroenterology. 1977; 72:1348-1353

100 - MANIGAND G., POINTUD P., TAILLANDIER J., MARTIN E., BARD H., BENOIST J.
Hépatite à la clométacine.
Nouv. pres. méd. 1979; 8;3:213

101 - MAR D.D.
Drug-induced hepatotoxicity.
Am. j. of nursing. 1982; 1:124-126

102 - MARTIN E.
Les lésions dues aux toxiques et aux thérapeutiques.
Histopath. foie et v.b. MASSON P. MARTIN E. 1982; 17:233-260

103 - MARTIN E., CALLARD P.
Lésions hépatiques induites par les médicaments.
Nouv. acquis. en pathol. Nezelof ; Simep. 1983; 1:3-30

104 - MARTIN E., FELDMAN G.
Hépatites toxiques et médicamenteuses.
Histopathol. du foie et des voies biliaires.
MASSON. 1983; 231-261

105 - MARTIN M., BRETEDEAU C., BARRIER J., PELLETIER P., GROLLEAU J.Y.
Hépatites à la clométacine.
Ouest méd. 1983; 36;8:415-417

106 - MATHIEU B.
Ictères et hépatites iatrogènes.
Méditerranée méd. 1980; 237-238

107 - MAUREL P., DALET-BELUCHE I., DALET C., BONFILS C., BORIES P., BAURET P., MICHEL H.
Activités enzymatiques et dosage immunologique d'une forme de cytochrome P 450 microsomal dans les biopsies hépatiques à l'aiguille.
Hépatotoxicité médicamenteuse. FILLASTRE. 1986; 20:287-304

108 - MEGYEI KORHAZ J.A., NYIREGYHAZA B.
Indometacin okozta heveny majkarosodas ket esete.
Orvosi hetilap. 1980; 121:459-460

109 - MERILLON H., BENHAMOU J.P., FAUVERT R.
Les granulomatoses hépatiques.
Rev. du prat. 1968; 23;15:2311-1318

110 - METHMAN E.H., DANCHEQUIN-DORVAL E.
Les hépatites médicamenteuses.
Le praticien. 1981; 382:25-32

111 - MEYER C., CHASSAGNON C.
Un nouveau cas mortel de cirrhose du à la clométacine.
J. de méd. de Lyon. 1984; 65:139-141

112 - MEYNIEL D., PIERON R., FAVRE M., CHATELET F., MORERE J.F.
Granulomatoses hépatiques:aspects anatomocliniques à propos de cinquante-cinq ans.
Sem. hop. Paris. 1981; 57;1-2:30-33

113 - MIGUET P., BERTHELOT J.P.
Lésions hépatiques d'origine médicamenteuse.
Rev. prat. 1980; 30:2317-2324

114 - MIZOGUCHI Y., SHIBA T., HIGASHIMORI I.
Immunological studies on the drug-induced allergic hepatitis.
Japan. j. gastroentérol. 1979; 76;11:2167-2177

115 - MONEGUIER DU SORBIER M., CANAULT Y., BARBARIN Y.
Purpura thrombopénique.
Nouv. pres. méd. 1980; 9:458

116 - MONNIN E., BOREIS P., CANAUD P., BERAUD J.J., BALDET P., MIROUZE J., MICHEL M.
Insuffisance rénale aigüe et hépatite à la clométacine.
Gastroentérol. clin. biol. 1984; 8:264-268

117 - MONTGOMERY C.K., RUEBNER B.H.
Neonatal hepatocellular giant cell transformation. A review.
Perspect. pediatr. pathol. 1976; 3:85-101

118 - MOYRAND H.
Toxicité hépatique du paracétamol.
Méd. chir. dig. 1979; 8:395-401

119 - NAGASHIMA H.
Drug hypersensibility and the etiology of toxic hepatitis.
Nippon rinsho. 1986; 43;6:1121-1126

120 - NALPAS B., BERTHELOT P.
Complications hépatiques des traitements médicamenteux.
Le concours médical. 1981; 103,11:1663-1673

121 - NEUMAN M.
Médicaments responsables d'une hépatotoxicité.
Med. chir. dig. 1979; 8:453-456

122 - NIANG.
Un cas d'hépatite au Dupéran*
Thèse ; Paris Créteil. 1979

122bis- PARIENTE A.
Foie et voies biliaires.
La vie médicale. 1982; 15:6-68

123 - PARINI M., BENEVENT D., LEROUX-ROBERT C.
Insuffisance rénale aigüe et hépatite lors d'un traitement par la clométacine.
Nouv. pres. méd. 1982; 11;35:2641

124 - PASQUIER P., DESFOSSES G., MAGAR Y., AERTS J.
Insuffisance rénale aigüe réversible à la clométacine.
Nouv. pres. méd. 1982; 11:3064-3065

125 - PATRICK R.S., MC GEE J.O'D.
Liver injury from drugs and toxins.
Biopsy pathol. of the liver. Chapman ; London. 1980; 140-167

126 - PAUL J.M.
Trente observations d'hépatites à la clométacine. Données cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques.
Thèse ; Paris Créteil. 1984

127 - PENNARUM J.R., VERGER L.
Hépatite à la clométacine.
Diagnostics. 1982; 255:70-74

128 - PESSAYRE D., BENHAMOU J.P.
Est-il possible et souhaitable de détecter l'hépatotoxicité d'un médicament avant sa commercialisation ?
Gastroentérol clin. biol. 1981; 5:560-563

129 - PESSAYRE D., DEGOS F., FELDMAN G., DEGOTT C., BERNEAU J., BENHAMOU J.P.
Chronic activ hepatitis and giant multinucleated hepatocytes in an adult treated with clometacin.
Digestion. 1981; 22:66-72

130 - PETIT J., MOREAU A., LEGENDRE C., BODIN F.
Hépatit chronique active à la clométacine; deux observations.
Nouv. pres. méd. 1981; 11:1068-1069

131 - PILLEGRAND B., DEGOTT C., POTET F.
Réflexions sur la notion d'activité au cours des hépatites chroniques.
Ann. pathol. 1983; 3;1:3-4

132 - PIROTTE J.
What can we expect from a biopsy in hepatitis.
Rev. méd. de Liège. 1983; 38;11:475-477

133 - PIROTTE J., ROBIN M., PEREY P.
Que peut-on attendre de la biopsie dans les hépatites?
Rev. méd. de Liège. 1983; 38;11:457-477

134 - PLAA G.
Quantification de l'hépatotoxicité.
Hépatotoxicité médicamenteuse. FILLASTRE J.P. ; INSERM. 1986; 18:255-267

135 - POITRINE A., POYNARD T., NAEVEAU S., HILPERT G., CHAPUT J.C.
Un nouveau cas mortel d'hépatite à la clométacine.
Gastroentérol. clin. biol. 1983; 7;1:99

136 - POUPON R., CALMUS Y., HOMBERG J.C., DARNIS F.
Les anticorps anti-tissus dans les hépatites médicamenteuses.
Hépatotoxicité médicamenteuse. FILLASTRE J.P. - (Paris)INSERM. 1986; 225-233

138 - POUPON R., PETIT J., BODIN F., DE SAINT-MAUR P.P., HOMBERG J.C., DARNIS F.
Hépatites chroniques : intérêt d'une classification fondée sur la présence ou l'absence de l'antigène Hbs, de l'anticorps anti-muscle lisse et de l'anticorps anti-réticulum endoplasmique.

139 - PRADALIER A., DRY J., LUCE H., PRESCOTT L.F.
Réflexions sur l'allergie médicamenteuse.
Le concours médical. 1980; 5963-6010

140 - PRESCOTT L.F.
Hépatotoxicity of mild analgesics.
British j. of clin. pharm. 1980; 10;2:3735-3795

141 - RAMAIN J.P.
Conduite à tenir devant une hépatite aigüe.
J. de méd. de Lyon. 1984; 6:345-350

142 - RANCHERE J.Y., POUSSEL J.F., BAUR F., BERNARD C., BERUARD M., BEURLET J.
Hépatite aigüe à la clométacine.(A propos d'un cas mortel).
Lyon méd. 1984; 251;8:339-341

143 - RICHEY J. ROGERS S., VAN THIEL D.H., LESTER R.
Giant multinucleated hepatocytes in an adult with chronic active hepatitis.
Gastroenterology. 1977; 73;3:570-574

144 - RUBIN E.
Iatrogenic hepatic injury.
Human pathology. 1980; 4:312-331

145 - SAINT-MARC GIRARDIN M.F.
Hepatites chroniques actives médicamenteuses:la guérison est habituelle à l'arrêt du traitement responsable.
Quot. du méd. 1983; 27:33-36

146 - SAURAT J.H., BEUCHER F., PAUPE J.
Faut-il encore utiliser le test de transformation lymphoblastique pour le diagnostic des allergies médicamenteuses.
Nouv. pres. méd. 1978; 7;38:3453

147 - SEGRESTAA J.M.
Les dangers des médicaments chez l'insuffisant hépatiques.
Le perf. du prat. 1977; 234:47-55

148 - SEIGNEURIC C., OKSMAN F., TKAZEUK J., PLANTAVID M., DAMORAN J., LALA J.L.
Hépatite et thrombopénie autoimmune au cours d'un traitement par la clométacine.
La presse méd. 1983; 12;2:106-107

149 - SHERLOCK S.
Diseases of the liver.
Diseases of the liver. Blackwell sci.pub. 1968; 44-53, 340-368

150 - SIBILLE M.
Les anti-inflammatoires non-stéroidiens.
Cahiers méd. 1983; 10:507-512

151 - SICOT C.
Les principaux médicaments responsables de cholestase.
Rev. du prat. 1976; 26,24:1759-1761

152 - SLAOUI H.
L'hépatite alcoolique.
J. de méd. de Lyon. 1980; 61:371-372

153 - SMETANA J.F.
The histopathology on drug-induced liver diseases.
Ann. acad. sci. 1963; 104:821-846

154 - SOUBRIE C.
Hépatites médicamenteuses : le Dupéran*.
Prescrire. 1982; 2;11:21-22

155 - SPICHTIN H.P., GUDAT F., SCHMID M., PIROVINO M., ALTORFER J., BIANCHI L.
Microtubular aggregates in human non-A, non-B hepatitis with bridging hepatic necrosis and multinucleated hepatocytic giant cell.
Liver. 1982; 2:355-360

156 - SPREUX A., LAROUSSE C.
Hepatites survenant au cours d'un traitement par la clométacine à propos de 23 cas recueillis par les centres hospitaliers de pharmacovigilance.
Thérapie. 1981; 36:293-297

157 - SPRIET-POURRA C., SPRIET A., SOUBRIE C., SIMON P.
Les méthodes d'étude des effets indésirables des médicaments. Questions relatives aux fréquences.
Thérapie. 1981; 36:609-618

158 - SPRIET-POURRA C., SPRIET A., SOUBRIE C., SIMON P.
Les méthodes de l'étude des effets indésirables des médicaments.
Thérapie. 1982; 37;13-22

159 - STRICKER B.H., SPEOLSTRA P.
Hepatic injury due to analgesics.
Drug-induced disorders. DUKES M.N.G.; ELSEVIER. 1985; 1:1-33

160 - TASSOU J.J., BRETAGNE J.F., MARION J.
Hépatites à la clométacine.
Concours méd. 1981; 103;6:679-683

161 - TREILLE C., LATURAZE T., RACHAIL M.
Hépatites cytolytiques à la clométacine.
A propos de deux cas.
Ann. gastroentérol. hépatol. 1982; 18;2:125-129

162 - TUCKER R.A.
Drugs and liver diseases : a tabular compilation of drugs and the histopathological changes that can occur in the liver.
Drug intel. and clin. pharm. 1982; 16:569-579

163 - VACHON J.M.
Hépatite due au procétophène.
Concours méd. 1980; 9:6010-6011

164 - VAN BERGE HENEGOUVEN G.P., VOGTEN A.J.M.
Drug-induced liver injury.
Neth. j. méd. 1980; 23:23-32

165 - VOIGT J.J., CALES P., RUMEAU J.L., PICK J., BENQUE A., FREXINOS J.
Hépatite à la clométacine. Deux cas chez l'adulte.
Nouv. rev. méd. Toulouse. 1984; 2:55-57

166 - VOLTA U., BALLARDINI F., CASSANI F., ZAULI D., BIANCHI F.B., PISI E.
Hépatite chronique active avec anticorps anti-microsome de foie et de rein.
Méd. chir. dig. 1980; 9:465-469

167 - WELLER I.V.D., COHN D., SIERRALTA A., MITCHESON M., ROSS M.G.R., MONTANO L., SCHEVER P., THOMAS H.C.
Clinical, biochemical, serological, histological and ultrastructural features of liver diseases in drug abusers.
G.U.T. 1984; 3:417-423

168 - YAN-LAURIAT F.
Un cas d'hépatite à la clométacine.
Thèse ; Paris Cochin. 1979

169 - YOUINOU P., MIOSSEC P., PENNEC Y., BOLES J.M., LE GOFF P., LE MENN G.
Anticorps anti-perinucléaire et anti-keratine au cours des maladies du foie.
Sem. hop. Paris. 1983; 9:589-592

170 - YUN-FAN L., I-SHYAN S., CHIA-MING C., TONG-JONG C.
Chronic hepatitis with non-specific histological changes.Is it a distinct variant of chronic hepatitis ?
Liver. 1984; 4:55-60

171 - ZAFRANI E.S.
Lesions histologiques dues aux médicaments.
Hépatotoxicité médicamenteuse. FILLASTRE J.P.;INSERM. 1986; 3:31-38

172 - ZAFRANI E.S., PINAUDEAU Y., DHUMEAUX D.
Drug induced vascular lesions of the liver.
Arch. int. méd. 1983; 143:495-502

173 - ZARSKI J.P., AUBERT H., DENTANT L., RACHAIL M.
Les hépatites dues aux A.I.N.S. : une nouvelle molécule impliquée, le piroxicam (Feldène*).
Nouv. pres. méd. 1984; 10:980-981

174 - ZIMMERMAN H.J.
Hepatotoxic evaluation methodology.
Lab. and res. meth. in biol. and med. 1983; 7:159-194

175 - ZUBERI S.J.
Drug-induced liver diseases.
J.P.P.M.A. 1981; 31;2:32-33

./...

- TITRE DE LA THESE :

- LES HEPATITES A LA CLOMETACINE -

Etude clinique, biologique et anatomopathologique

à partir de 272 observations.

- AUTEUR : Christophe SATTONNET

- RESUME :

Cette étude, portant sur huit années (1977 - 1985) rassemble 272 cas d'hépatites imputées au Dupéran * (clométacine). Ces observations ont été collectées par les centres régionaux de pharmacovigilance et le laboratoire Cassenne. Notre but est de cerner l'incidence, le profil clinique et biologique ainsi que la gravité de ces hépatites. D'autre part, en tant qu'anatomopathologiste, nous nous sommes attachés à étudier les 24 prélèvements histologiques que nous avons pu obtenir.

Cette analyse, réalisée dans les mêmes conditions techniques nous a permis de retrouver 12,6 % d'hépatites aigues, 45,8 % d'hépatites chroniques et 41,6 % de cirrhoses.

L'exploration des lésions histologiques élémentaires a permis de retrouver les critères de diagnostic d'une hépatite médicamenteuse et dans certains cas, des éléments permettant d'orienter le diagnostic étiologique vers le Dupéran * .

Cette étude montre enfin, d'une part la gravité et la fréquence des atteintes hépatiques dues au Dupéran * qui est l'une des quelques molécules à entrainer des hépatites chroniques, d'autre part l'importance prépondérante de la ponction - biopsie de foie dans le diagnostic et le pronostic de ces hépatites.

- MOTS-CLES :

- clométacine
- hépatite
- hépatite chronique
- ponction - biopsie
- foie